

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bempedoinsäure/Ezetimib (NUSTENDI®)*

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

## **Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit primärer  
Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-  
familiär) oder gemischter Dyslipidämie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik .....	24
4.2.1 Fragestellung .....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	81
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	84
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT.....	85

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	94
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT .....	95
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	129
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT.....	131
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit – RCT .....	139
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	157
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	157
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	157
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	157
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	167
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	167
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	169
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	169
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	179
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	180
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	180
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	181
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	182
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	182
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	191
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	192
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	192
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	193
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	193
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	193
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	193
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	194
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	200
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	200
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	200
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	200
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	201
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	201
4.6	Referenzliste.....	202
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>206</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>219</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>224</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>234</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>282</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>305</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Dokumente .....</b>	<b>319</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A).....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B).....	20
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A).....	22
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A).....	28
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B).....	31
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	57
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	58
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	58
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	63
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	64
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	65
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	65
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	67
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Mortalität“ .....	84
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidity: LDL-C“ .....	85
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: LDL-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtete Werte ohne Imputation) .....	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtete Werte ohne Imputation) .....	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ .....	94
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Sicherheit“ .....	95
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-43: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem	

Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]).....	130
Tabelle 4-53 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo).....	131
Tabelle 4-54 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo).....	132
Tabelle 4-55 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) .....	133
Tabelle 4-56 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) .....	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-59 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse:	



Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Placebo) .....	140
Tabelle 4-60 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwere unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Placebo) .....	141
Tabelle 4-61 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) .....	142
Tabelle 4-62 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo).....	143
Tabelle 4-63 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo).....	145
Tabelle 4-64 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Placebo) .....	147
Tabelle 4-65 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib) .....	149
Tabelle 4-66 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwere unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib) .....	150
Tabelle 4-67 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib) .....	151
Tabelle 4-68 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib).....	152
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der	

ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) .....	155
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) .....	156
Tabelle 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	157
Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A) .....	158
Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B) .....	158
Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A).....	162
Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	163
Tabelle 4-76: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A) .....	164
Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	164
Tabelle 4-78: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A) .....	165
Tabelle 4-79: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	166
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	167
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A) .....	170
Tabelle 4-86: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B) .....	171
Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A).....	175
Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B).....	176

Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A) .....	177
Tabelle 4-90: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B) .....	177
Tabelle 4-91: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A) .....	178
Tabelle 4-92: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B) .....	179
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	180
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	180
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	180
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	181
Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Unterlagen (Teilpopulation A).....	183
Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Unterlagen (Teilpopulation B) .....	183
Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Unterlagen (Teilpopulation A)...	187
Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)...	188
Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation A) .....	189
Tabelle 4-102: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation B) .....	189
Tabelle 4-103: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation A) .....	190
Tabelle 4-104: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation B).....	191
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	192
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A).....	197
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	200
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1002FDC-053 .....	283
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1002FDC-053 .....	306

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	61
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	62
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A).....	160
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	161
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation A).....	173
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation B).....	174
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation A).....	185
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation B).....	186
Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 1002FDC-053.....	304

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
Apo B	Apolipoprotein B
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCVD	Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease)
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
CEC	Komitee für klinische Ereignisse (Clinical Event Committee)
CHD	Koronare Herzkrankheit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAS	European Atherosclerosis Society
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (high density lipoprotein)
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
<i>HMGCR</i>	Gen der HMG-CoA-Reduktase
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat

IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (low density lipoprotein)
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
<i>LDLR</i>	Gen des LDL-Rezeptors
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
Nicht-HDL-C	Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
<i>NPC1L1</i>	Gen des Niemann-Pick C1-like Proteins 1
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PMM	Pattern-Mixture-Modell
PT	Bevorzugte(r) Begriff(e) (Preferred Term(s)) nach MedDRA
Q1/Q3	Erstes/drittes Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie(n) (Randomized Controlled Trial(s))
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittwertdifferenz nach Hedges' g
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse(n) (System Organ Class(es)) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) UE

TC	Gesamtcholesterin (total cholesterol)
TEAE	Während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events)
TGs	Triglyceride
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO-ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform

#### 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**

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie sind Fettstoffwechselstörungen, bei denen durch eine erhöhte Konzentration des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) im Blut ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Langanhaltend hohe LDL-C-Plasmakonzentrationen führen zu pathologischen Gefäßveränderungen und fördern die Bildung atherosklerotischer Plaques, die zunehmende Gefäßverengungen bis hin zu einem Gefäßverschluss zur Folge haben und in kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit resultieren können (Borén *et al.* 2020).

In Anbetracht der hohen Prävalenz von erhöhtem Gesamtcholesterin (WHO 2011) sowie des hohen Anteils (80 %) an Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die trotz intensivem Lipidmanagement mit den bestehenden oralen Therapieoptionen ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (Fox *et al.* 2018; Kotseva *et al.* 2019; Kuiper *et al.* 2017; Wong *et al.* 2016), besteht ein therapeutischer Bedarf an effektiven und komplementären oralen medikamentösen Therapieoptionen, um eine weitere LDL-C-Senkung zu erreichen.

Die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Es sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern zu beachten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

Aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.02.2020 zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), die separat betrachtet werden:

- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation A) und
- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation B).

#### Fragestellung Teilpopulation A

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern?

#### Fragestellung Teilpopulation B

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Evolocumab<sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultimo ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie?

---

<sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

## Datenquellen

Zur Identifikation von für die Nutzenbewertung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib relevanten Studien erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ sowie eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) und ergänzende Suchen im Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Website des G-BA wurde ebenfalls nach geeigneten Daten durchsucht. Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Relevante Studien wurden anhand der in Tabelle 4-1 (Teilpopulation A) und Tabelle 4-2 (Teilpopulation B) aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

### Teilpopulation A

Für diese Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCT), nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor, in denen spezifisch diese Teilpopulation untersucht wurde.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie 1002FDC-053 unter 4.3.1 ergänzend dargestellt, da sie einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib leisten. Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg im Vergleich zu Bempedoinsäure allein, Ezetimib allein und Placebo in erwachsenen Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die trotz des Erhalts einer maximal tolerierten Statin-Therapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen, untersucht. Da die Studiendauer 12 Wochen beträgt, ist keine Langzeituntersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit gewährleistet.

### Teilpopulation B

Für diese Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor, in denen spezifisch diese Teilpopulation untersucht wurde. Eine Darstellung des Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in Teilpopulation B ist daher nicht möglich.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**Teilpopulation A

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A)

<b>Patientenpopulation</b>
<b>E1/A1:</b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
<b>Intervention</b>
<b>E2/A2:</b> Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie</b>
<b>E3/A3:</b> Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
<b>Endpunkte</b>
<b>E4/A4:</b> Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (z. B. LDL-C)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>Studientyp</b>
<b>E5/A5:</b> Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
<b>Studiendauer</b>
<b>E6/A6:</b> $\geq 24$ Wochen
<b>Studienstatus</b>
<b>E7/A7:</b> Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
<b>Sprache</b>
<b>E8/A8:</b> Englisch oder Deutsch
<b>Publikationstyp</b>
<b>E9/A9:</b> Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.

Teilpopulation B

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B)

<b>Direkt vergleichende Studien (RCT)</b>
<b>Patientenpopulation</b>
<b>E1/A1:</b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
<b>Intervention</b>
<b>E2/A2:</b> Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie/Brückenkompator</b>
<b>E3/A3:</b> Evolocumab <sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
<b>Endpunkte</b>
<b>E4/A4:</b> Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (z. B. LDL-C)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>Studientyp</b>
<b>E5/A5:</b> Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
<b>Studiendauer</b>
<b>E6/A6:</b> ≥ 24 Wochen
<b>Studienstatus</b>
<b>E7/A7:</b> Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
<b>Sprache</b>
<b>E8/A8:</b> Englisch oder Deutsch
<b>Publikationstyp</b>
<b>E7/A7:</b> Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte, kontrollierte Studie. <sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgenommen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Hierfür wurden alle zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical study report) und Vollpublikationen herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studien wurden im Dossier nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Um die Konsistenz der Therapieeffekte zu bewerten, wurden Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt. In diesen Analysen zeigten sich keine fazitrelevanten Einschränkungen.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

### Teilpopulation A

In Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 für die einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A)

<b>Endpunkt</b>	<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo<sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]</b>	<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib<sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]</b>
<b>Mortalität</b>		
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge		
<b>Morbidität</b>		
<b>LDL-C</b> Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12	SMD -1,16 95%-KI: [-1,51, -0,81] RR 5,877 95%-KI: [1,680; 20,558]	SMD -0,44 95%-KI: [-0,71; -0,17] RR 2,226 95%-KI: [1,165; 4,251]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Keine Daten verfügbar		
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>  Jegliche UE nach MedDRA-SOC & PT <sup>2</sup> <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	RR 1,328 95%-KI: [0,950; 1,857]  RR 3,661 95%-KI: [1,263; 10,615]	RR 1,081 95%-KI: [0,856; 1,364]
<b>Schwere UE</b>	RR 1,692 95%-KI: [0,393; 7,287]	RR 1,165 95%-KI: [0,467; 2,906]
<b>Schwerwiegende UE</b>	RR 1,910 95%-KI: [0,404; 9,028]	RR 0,843 95%-KI: [0,352; 2,018]
<b>UE mit Todesfolge</b>	Es traten keine Todesfälle auf.	Es traten keine Todesfälle auf.
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>	RR 1,492 95%-KI: [0,349; 6,370]	RR 0,775 95%-KI: [0,306; 1,964]
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</b>	Keine statistisch signifikanten Unterschiede.	Keine statistisch signifikanten Unterschiede.
KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; RR, relatives Risiko; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.		
<sup>1</sup> Hintergrundtherapie maximal tolerierte Statine nach Maßgabe des Arztes.		
<sup>2</sup> Dargestellt sind Ergebnisse jeglicher UE nach MedDRA-SOC und -PT (aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bzw. mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation.		

### Teilpopulation B

Für Teilpopulation B sind keine randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Unterlagen verfügbar. Eine Darstellung des Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in Teilpopulation B ist daher nicht möglich.

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

### Teilpopulation A

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei der prozentualen Senkung des LDL-C und bei dem Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, jeweils sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Ezetimib. Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen. Die Senkung des LDL-C ist im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie patientenrelevant, da das LDL-C mit dem kardiovaskulären Risiko in kausalem Zusammenhang steht und kardiovaskuläre Ereignisse die Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten verringern.

Gemäß Zulassung ist die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib insbesondere für Patienten angezeigt, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib (ggf. zusätzlich zu einem Statin) nicht erreichen. Gemäß der Studie 1002FDC-053 bewirkt die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bereits innerhalb von 12 Wochen eine Reduktion des LDL-C um durchschnittlich über 30 % und ist der Behandlung mit Ezetimib signifikant überlegen. Dies bedeutet einen therapeutisch bedeutsamen Vorteil für Patienten, die mit Ezetimib alleine keine ausreichende Senkung des LDL-C erreichen. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die limitierte wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

### Teilpopulation B

Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar, da keine geeignete Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegt.



## 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.*

### Fragestellung und Patientenpopulation

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im folgenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020):

Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,

- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Es sind die Vorgaben der AM-RL Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern zu beachten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a). Lipidsenker sind nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Manifestation, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) oder bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) verordnungsfähig.

Aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Beratungsgespräch des G-BA vom 20.02.2020 zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), die separat betrachtet werden:

- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation A) und
- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation B).

#### Fragestellung Teilpopulation A

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern?

Für diese Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierten, vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der der zulassungsrelevanten Studie 1002FDC-053 unter 4.3.1 ergänzend dargestellt. Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und -Sicherheit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg im Vergleich zu Bempedoinsäure, Ezetimib und Placebo allein zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie in erwachsenen Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die trotz des Erhalts einer maximal tolerierten Statin-Therapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen, untersucht.

### Fragestellung Teilpopulation B

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Evolocumab<sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für diese Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierten, vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor. Eine Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in dieser Teilpopulation erfolgt daher nicht.

### **Intervention**

Gemäß Zulassung wird die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder als Monotherapie bei Statin-Intoleranz oder Kontraindikation eingesetzt. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis ist eine Filmtablette mit 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib einmal täglich. Die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist als ganze Filmtablette oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

### **Vergleichstherapie**

Für Teilpopulation A hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 20.02.2020 für die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

Für Teilpopulation B hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 20.02.2020 für die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib Evolocumab<sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

---

<sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die unter Teilpopulation A ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
- LDL-C (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation B liegen keine Ergebnisse aus Studien vor, in denen spezifisch diese Teilpopulation untersucht wurde.

### **Studientyp**

Für die Teilpopulationen A und B sind keine randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierten, vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen verfügbar, die für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Für Teilpopulation A wird die randomisierte, kontrollierte Studie 1002FDC-053 zum direkten Vergleich der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ergänzend dargestellt.

#### **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.

### Teilpopulation A

In Tabelle 4-4 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Teilpopulation A dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A)

<b>Patientenpopulation</b>
<b>E1/A1:</b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
<b>Intervention</b>
<b>E2/A2:</b> Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie</b>
<b>E3/A3:</b> Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
<b>Endpunkte</b>
<b>E4/A4:</b> Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (z. B. LDL-C)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>Studientyp</b>
<b>E5/A5:</b> Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
<b>Studiendauer</b>
<b>E6/A6:</b> $\geq 24$ Wochen
<b>Studienstatus</b>
<b>E7/A7:</b> Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
<b>Sprache</b>
<b>E8/A8:</b> Englisch oder Deutsch
<b>Publikationstyp</b>
<b>E9/A9:</b> Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

## **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung insgesamt relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen, eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können oder die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Um die Vorgaben der AM-RL Anlage III Nummer 35 bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern zu erfüllen, müssen die Patienten eine bestehende vaskuläre Erkrankung (Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) aufweisen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

Für die Fragestellung der Teilpopulation A sind Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, relevant.

Medikamentöse (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) und diätische Optionen zur Lipidsenkung sind gemäß AM-RL Anlage III als ausgeschöpft zu betrachten, wenn die maximale Therapie, trotz der der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann, über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentiert wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a). Studien, in denen vorherige maximale Therapien zur Lipidsenkung nicht über einen Zeitraum von 12 Monaten erfasst wurden, werden daher, ebenso wie Studien mit bekanntermaßen nicht ausgeschöpfter Therapie zur Lipidsenkung, der Patientenpopulation mit nicht ausgeschöpften Therapieoptionen zugeordnet.

## **Intervention**

Anwendung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

## **Vergleichstherapie**

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

Voraussetzung für den Erhalt einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes ist, dass während der Studie die Anpassung der begleitenden medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt ist, wenn der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Todesfälle (Mortalität)
- LDL-C (Morbidität)
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

### **Studientyp**

RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Daher wurden zunächst ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Literaturrecherche eingeschlossen. Da keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden konnten, wurde die Suche auf nicht randomisierte vergleichende Studien und anschließend auf alle Studientypen ausgeweitet.

### **Studiendauer**

Die Behandlungsdauer wurde entsprechend der in der Leitlinie der EMA zur klinischen Untersuchung von medizinischen Produkten zur Behandlung von Lipidstörungen empfohlenen Langzeituntersuchung auf mindestens 24 Wochen eingeschränkt (European Medicines Agency 2016).

### **Studienstatus**

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

### **Sprache**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

### **Publikationstyp**

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben zu RCT enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisbericht aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts.

Teilpopulation B

In Tabelle 4-5 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Teilpopulation A dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B)

<b>Direkt vergleichende Studien (RCT)</b>
<b>Patientenpopulation</b>
<b>E1/A1:</b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
<b>Intervention</b>
<b>E2/A2:</b> Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie/Brückenkompator</b>
<b>E3/A3:</b> Evolocumab <sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
<b>Endpunkte</b>
<b>E4/A4:</b> Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (z. B. LDL-C)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>Studientyp</b>
<b>E5/A5:</b> Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
<b>Studiendauer</b>
<b>E6/A6:</b> ≥ 24 Wochen
<b>Studienstatus</b>
<b>E7/A7:</b> Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
<b>Sprache</b>
<b>E8/A8:</b> Englisch oder Deutsch
<b>Publikationstyp</b>
<b>E7/A7:</b> Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin. <sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).



**Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung insgesamt relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen, eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können oder die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Um die Vorgaben der AM-RL Anlage III Nummer 35 bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern zu erfüllen, müssen die Patienten eine bestehende vaskuläre Erkrankung (Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) aufweisen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

Für die Fragestellung der Teilpopulation B sind Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, relevant.

Medikamentöse (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) und diätische Optionen zur Lipidsenkung sind gemäß AM-RL Anlage III als ausgeschöpft zu betrachten, wenn die maximale Therapie, trotz der der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann, über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentiert wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

**Intervention**

Anwendung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

**Vergleichstherapie/Brückenkompator**

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Todesfälle (Mortalität)
- LDL-C (Morbidität)
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

### **Studientyp**

RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Daher wurden zunächst ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Literaturrecherche eingeschlossen. Da keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden konnten, wurde die Suche auf nicht randomisierte vergleichende Studien und anschließend auf alle Studientypen ausgeweitet.

### **Studiendauer**

Die Behandlungsdauer wurde entsprechend der in der Leitlinie der EMA zur klinischen Untersuchung von medizinischen Produkten zur Behandlung von Lipidstörungen empfohlenen Langzeituntersuchung auf mindestens 24 Wochen eingeschränkt (European Medicines Agency 2016).

### **Studienstatus**

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

### **Sprache**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

### **Publikationstyp**

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben zu Studien enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisbericht aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts.

### 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.*

Zur Identifikation von für die Nutzenbewertung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib relevanten Studien wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine in Anhang 4-A dargestellte Suchstrategie entwickelt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet.

#### Teilpopulation A

A-1:

Es wurde zunächst nach RCT zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A1). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-1:

Anschließend wurde erneut nach RCT zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A2). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-3:

Des Weiteren wurde ohne Einschränkung auf RCT nach Studien zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A3). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-4:

Abschließend wurde erneut nach Studien zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A4). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

### Teilpopulation B

A-1:

Es wurde zunächst nach RCT zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A1). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-5 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-1:

Anschließend wurde erneut nach RCT zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A2). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-5 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-3:

Des Weiteren wurde ohne Einschränkung auf RCT nach Studien zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A3). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-5 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

A-4:

Abschließend wurde erneut nach Studien zur Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Bempedoinsäure/Ezetimib verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A4). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-5 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

#### 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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 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.*

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (WHO) jeweils mittels der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

#### **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 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.

---

<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

*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.*

Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie sind die folgenden Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V relevant:

- Evolocumab: 2015-09-15-D-181
- Evolocumab (Erneute Nutzenbewertung § 14): 2018-03-15-D-345

#### **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.*

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Publikationen wurden in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen, darunter auch Konferenz-Abstracts. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.



#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für RCT.

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

*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.*

#### **Patientencharakteristika**

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zu Studienbeginn (Baseline) erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika (Alter, Alterskategorien, Geschlecht, Ethnie, Ethnizität)
- Wirksamkeitsparameter zu Baseline (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C], Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [Nicht HDL-C], Gesamtcholesterin [total cholesterol, TC], Apolipoprotein B [Apo B], Hochsensitives C-reaktives Protein [hsCRP], Triglyceride [TGs], High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [HDL-C])
- Kardiovaskuläre Vorgeschichte und Risikofaktoren (Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD] und/oder heterozygote familiäre Hypercholesterinämie [HeFH], mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren)
- Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren (Hypertonie, Tabak, Diabetes, Alkohol, Kategorie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR])
- Exposition gegenüber der Studienmedikation

- Statin-Dosis und Statin-Medikation zu Baseline
- Vorherige lipidmodifizierende Medikation
- Begleitende Statin-Medikation und begleitende lipidmodifizierende Nicht-Statins-Medikation

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt:

- Mortalität: Darstellung als UE mit Todesfolge unter dem Endpunkt „Sicherheit“
- LDL-C (Morbidität)
  - Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline
  - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten verfügbar
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE; jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge, UE die zum Behandlungsabbruch führten)
  - UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einem Studienarm
  - UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
  - Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm
  - Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
  - Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm
  - Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm

- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

### **Patientenrelevanz der Endpunkte**

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (5. Kapitel § 3 Abs. 1; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c).

#### *Mortalität*

Operationalisierung: Todesfälle wurden in der Studie als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erfasst, analysiert anhand der während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TEAE). Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt.

Validität: Todesfälle wurden anhand eindeutiger und objektiver Definitionen im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Patientenrelevanz: Es ist unbestritten, dass das Überleben eines Patienten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten ist.

#### *Morbidität: LDL-C*

Operationalisierung: In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 wurde die Wirkung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib auf das LDL-C untersucht, indem den Patienten nach mindestens 10-stündigem Fasten (Wasser war erlaubt) Blutproben in sitzender Position entnommen wurden. Die klinischen Labortests zur Bestimmung von Lipiden erfolgten in einem zentralen Labor. Das LDL-C wurde berechnet, oder direkt gemessen, wenn TGs < 400 mg/dl oder LDL-C < 50 mg/dl waren.

Der Endpunkt „Morbidität: LDL-C“ anhand der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline und des Anteils der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12 dargestellt.

Validität: Die Berechnung des LDL-C beruht auf objektiven und eindeutig definierten Laborparametern, die durch standardisierte Labormethoden bestimmt werden. Daher ist das LDL-C als valide einzustufen.

Patientenrelevanz:

Langanhaltend hohe LDL-C-Plasmakonzentrationen führen zu pathologischen Gefäßveränderungen und fördern die Bildung atherosklerotischer Plaques, die zunehmende Gefäßverengungen bis hin zu einem Gefäßverschluss zur Folge haben und in kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder periphere arterielle Verschlusskrankheit resultieren können (Borén *et al.* 2020). Daher ist die LDL-C-Plasmakonzentration kausal mit dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung verbunden.

Prospektive epidemiologische Studien, Mendel'sche Randomisierungsstudien und randomisierte klinische Studien zu LDL-C-senkenden Therapien zeigen konsistent einen log-linearen Zusammenhang zwischen der absoluten Verringerung der LDL-C-Plasmakonzentration und der Reduktion des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung (FERENCE *et al.* 2017). Die Verringerung der LDL-C-Plasmakonzentration um 1,0 mmol/l geht mit einer Risikoreduktion um mehr als 20 % einher (FERENCE *et al.* 2017).

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie führen genetische Mutationen, die eine Verringerung des LDL-Rezeptors zur Folge haben (z.B. im Gen *PCSK9*, welches das Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Protein kodiert), zu erhöhten LDL-C-Plasmakonzentrationen und der frühzeitigen Entstehung einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (Abifadel *et al.* 2003, Abifadel *et al.* 2009; Brown und Goldstein 1974).

Genetische Polymorphismen, die zu einer lebenslang verringerten LDL-C-Plasmakonzentrationen führen, sind wiederum mit einem reduzierten Risiko einer koronaren Herzkrankheit verbunden (FERENCE *et al.* 2012, FERENCE *et al.* 2015, Linsel-Nitschke *et al.* 2008). Dies zeigten mehrere Mendel'sche Randomisierungsstudien, die Kohorten basierend auf der genetisch begründeten Variabilität des zu untersuchenden Risikofaktors vergleichen. Linsel-Nitschke *et al.* (2008) kamen zu dem Ergebnis, dass ein bestimmtes Allel im Gen *LDLR* (Gen des LDL-Rezeptors) zu einer verringerten LDL-C-Plasmakonzentration führt und dass eine erhöhte LDL-C-Plasmakonzentration ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit zur Folge hat. Da kein direkter Zusammenhang zwischen dem Allel des *LDLR* und dem Risiko für koronare Herzkrankheit bestand, spricht diese Studie dafür, dass der kausale Zusammenhang durch LDL-C vermittelt wird (Linsel-Nitschke *et al.* 2008). FERENCE *et al.* (2012) untersuchten den Zusammenhang zwischen neun Allelen in sechs Genen, die mit verringerter LDL-C-Plasmakonzentration assoziiert sind, und dem Risiko für koronare Herzkrankheit und konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen verringerter LDL-C-Plasmakonzentration und einem reduzierten Risiko für koronare Herzkrankheit zeigen (FERENCE *et al.* 2012). Auch bei Betrachtung von Polymorphismen der Gene *HMGCR* und *NPC1L1*, die für die Angriffspunkte von Statinen bzw. Ezetimib kodieren, zeigte sich dieser log-lineare Zusammenhang. Das Ausmaß der Risikoreduktion je nach absoluter Verringerung der LDL-C-Plasmakonzentration war dabei zwischen den Polymorphismen beider Gene vergleichbar und somit unabhängig vom LDL-C-senkenden Mechanismus (FERENCE *et al.* 2015).

Der Zusammenhang zwischen der Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und der Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration konnte auch in Meta-Analysen medikamentöser Interventionsstudien nachgewiesen werden (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators 2012, Navarese *et al.* 2018, Silverman *et al.* 2016). Entsprechend wird in der europäischen Dyslipidämie-Leitlinie die Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration als Behandlungsziel empfohlen. Die empfohlenen LDL-C-Behandlungsziele richten sich dabei nach dem kardiovaskulären Risiko (Mach *et al.* 2020).

Patienten mit Hypercholesterinämie nehmen ihren Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg anhand ihrer LDL-C-Plasmakonzentration wahr. Ihre Therapie arbeitet darauf hin, gesetzte LDL-C-Ziele zu erreichen, um das kardiovaskuläre Risiko zu verringern. Während Patienten, die ihre LDL-C-Plasmakonzentration erfolgreich senken, optimistisch in die Zukunft blicken, belastet Patienten, die ihr LDL-C-Therapieziel nicht erreichen, das Wissen darum. Sie erleben die Nebenwirkungen der unzureichenden Therapie, sorgen sich um ihre schlechte Prognose aufgrund des weiterhin bestehenden erhöhten kardiovaskulären Risikos und haben dadurch eine verringerte Lebensqualität (Mortensen *et al.* 2016). Folglich ist die LDL-C-Plasmakonzentration patientenrelevant.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Keine Daten verfügbar

### *Sicherheit*

#### Operationalisierung:

- Unerwünschte Ereignisse (UE; jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge, UE die zum Behandlungsabbruch führten)
- UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einem Studienarm
- UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm
- Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI): Folgende UESI waren in der Studie prädefiniert und werden berichtet: Diabetes (Neuaufreten oder Verschlechterung), Gicht, hepatische Ereignisse, Hypoglykämie, Kreatinkinase erhöht, metabolische Azidose, muskuläre Ereignisse, neurokognitive/neurologische Ereignisse und renale Ereignisse.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), Version 20.1. Alle UE wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation begannen oder sich verschlimmerten. Der Schweregrad der UE wurde anhand folgender Definitionen eingestuft:

- Mild: Ereignisse sind in der Regel vorübergehend und beeinträchtigen die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht.
- Moderat: Ereignisse sind mit einem geringen Grad an Unannehmlichkeiten und Besorgnis beim Patienten verbunden und können tägliche Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen.
- Schwer: Ereignisse beeinträchtigen die gewohnten täglichen Aktivitäten des Patienten und behindern ihn durch die Unfähigkeit zur Durchführung gewohnter Aktivitäten oder beeinflussen den klinischen Status signifikant und rechtfertigen Interventionen und/oder enge Nachverfolgung.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2017).

### **Statistische Analysen auf Studienebene**

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtpopulation, die nach dem Intention-To-Treat-Prinzip (ITT-Prinzip; „as randomized“) ausgewertet wurde. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Sicherheit basieren auf der Sicherheitspopulation (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation). Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert.



Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in das Modell einbezogen. Die Stratifizierungsfaktoren in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind kardiovaskuläres Risiko des Patienten (ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren) und Statin-Dosis zu Baseline (hohe Dosis vs. andere).

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95%-KI berechnet und dargestellt (IQWiG 2017). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR und dem p-Wert und dem p-Wert des Tests auf Behandlungsunterschiede.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Die Analysen von binären Endpunkten wurden analog zum klinischen Studienbericht (CSR) unter Einbezug der bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind kardiovaskuläres Risiko des Patienten (ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren) und Statin-Dosis zu Baseline (hohe Dosis vs. andere).

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup>, Version 9.4 durchgeführt.

### ***Analyse metrisch skaliertes Endpunkte***

Metrisch skalierte Endpunkte wurden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Es wurde die prozentuale Änderung gegenüber Baseline zu Woche 12 als Zielvariable herangezogen. In das ANCOVA-Modell wurden als Faktoren der Behandlungsarm und die Stratifizierungsfaktoren und als Kovariate der LDL-C-Wert zu Baseline aufgenommen. Für fehlende Daten wurde eine multiple Imputation mittels Pattern-Mixture-Modell (PMM) unter Berücksichtigung der Einhaltung der Behandlung durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS-Mean) mit dem zugehörigen 95%-KI und die aus der ANCOVA berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g dargestellt. Zudem werden Mittelwerte mit Standardfehler in einer deskriptiven Analyse gezeigt.

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SAS<sup>®</sup>, Version 9.4 durchgeführt.

### ***Analyse von Sicherheitsendpunkten***

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Sicherheitsendpunkte in den Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. Time-To-Event-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

UESI wurden analog zur Operationalisierung im Studienbericht analysiert. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Sicherheitsereignisse wurde zwischen zwei Behandlungsarmen mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (s. Analyse binärer Endpunkte).

#### **Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)**

Für alle Subgruppen wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Im Rahmen der Kovarianzanalyse wurde im ANCOVA-Modell der Type 3 F-Test auf Wechselwirkung/Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet. Für die Analyse binärer Endpunkte wurde ein Likelihood-Ratio Test auf Wechselwirkung/Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe im logistischen Regressionsmodell verwendet.

Diese Tests wurden in SAS<sup>®</sup>, Version 9.4 durchgeführt.

#### **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>1</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

---

<sup>1</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.

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>1</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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>2, 1</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).

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

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da mit der 1002FDC-053 nur eine Studie ergänzend dargestellt wird.

#### 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.*

---

<sup>1</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>2</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

### Teilpopulation A

Als Sensitivitätsanalysen binärer Endpunkte wurden die unter 4.2.5.2 beschriebenen Analysen ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren wiederholt.

Als Sensitivitätsanalysen für metrisch skalierte Endpunkte wurden die unter 4.2.5.2 beschriebenen Analysen unter Verwendung beobachteter Werte ohne Imputation fehlender Werte erneut durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen waren in dem klinischen Studienbericht der 1002FDC-053 für den primären Wirksamkeitsendpunkt spezifiziert.

### Teilpopulation B

Nicht zutreffend.

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

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

### Teilpopulation A

Für die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 waren folgende Subgruppen präspezifiziert und wurden analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren)
- Statin-Dosis zur Baseline (hohe Statin-Dosis vs. andere)
- Ethnie (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- LDL-C-Kategorie zur Baseline (< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl; nur für den primären Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert)
- Vorgeschichte eines Diabetes (Ja vs. Nein)
- BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup> vs. 25 kg/m<sup>2</sup> bis < 30 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)

Die Subgruppenanalyse nach Region entfällt, da die Studie nur in Nordamerika durchgeführt wurde.

Zusätzlich wurden folgende nicht-präspezifizierte Subgruppen analysiert:

- Statin-Intensität zur Baseline (hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin)

### ***Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte***

Die Trennpunkte der präspezifizierten Subgruppen wurden gemäß den Angaben im statistischen Analyseplan (SAP) gewählt. Sie entsprechen den im Anwendungsgebiet üblichen Kategorien.

#### *Geschlecht*

Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen männlich und weiblich unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

#### *Alter*

Bei der Subgruppe Alter wurde die Altersgrenzen 65 Jahre als Trennpunkt verwendet. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

#### *Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline*

Bei der Subgruppe kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline wurde zwischen ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert. Die kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline war ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung.

#### *Statin-Dosis zu Baseline*

Bei der Subgruppe Statin-Dosis zu Baseline wurde zwischen hoher Statin-Dosis und anderer Statin-Dosis (enthält auch kein Statin) unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert. Die Statin-Dosis zu Baseline war ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung. Es wurde außerdem posthoc eine Analyse der Statin-Dosis zu Baseline mit den Kategorien hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin durchgeführt, da diese Posthoc-Subgruppenanalyse im CSR ebenfalls berichtet ist.

#### *Ethnie*

Bei der Subgruppe Ethnie wurde zwischen weiß und nicht-weiß unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

#### *LDL-C-Kategorie zu Baseline*

Bei der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline wurden die beiden LDL-C-Grenzen 130 mg/dl und 160 mg/dl verwendet. Die Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

#### *Diabetes-Vorgeschichte*

Bei der Subgruppe Diabetes-Vorgeschichte wurde zwischen „ja“ und „nein“ unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

#### *Body-Mass-Index*

Bei der Subgruppe Body-Mass-Index wurden die Grenzen 25 kg/m<sup>2</sup> und 30 kg/m<sup>2</sup> verwendet. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 präspezifiziert.

### Teilpopulation B

Nicht zutreffend.

#### **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>1</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>2</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>3</sup> und Rücker (2012)<sup>4</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>5</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

---

<sup>1</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>2</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>3</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

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

<sup>5</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>1, 2, 3</sup>

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

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

Nicht zutreffend, da in dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine für die Nutzenbewertung relevante RCT für indirekte Vergleiche mit der Intervention Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib identifiziert werden konnte.

---

<sup>1</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly 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>2</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>3</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.



### 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.*

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
1002FDC-053	ja	nein <sup>1</sup>	abgeschlossen	23.10.2017 – 03.07.2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</li> <li>• Bempedoinsäure</li> <li>• Ezetimib</li> <li>• Placebo</li> </ul>
1002FDC-058	nein	nein <sup>1</sup>	abgeschlossen	09.05.2018 – 18.06.2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</li> <li>• Ezetimib</li> <li>• Placebo</li> </ul>

<sup>1</sup> Im Jahre 2019 schlossen Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics einen Lizenzvertrag, der die exklusive Vermarktung von Bempedoinsäure und Bempedoinsäure/Ezetimib durch Daiichi Sankyo Europe im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz vorsieht. Im Juni 2020 fand die Übertragung des Zulassungsinhabers von Esperion Therapeutics auf Daiichi Sankyo Europe statt.

Teilpopulation B

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 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: 05.08.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Teilpopulation A

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1002FDC-053	Ausschlussgrund A6: Studiendauer beträgt 12 Wochen.
1002FDC-058	Ausschlussgrund A6: Studiendauer beträgt 12 Wochen.

Da die Studie 1002FDC-053 zulassungsrelevant war, wird sie als supportive Evidenz ergänzend dargestellt.

Teilpopulation B

Nicht zutreffend.

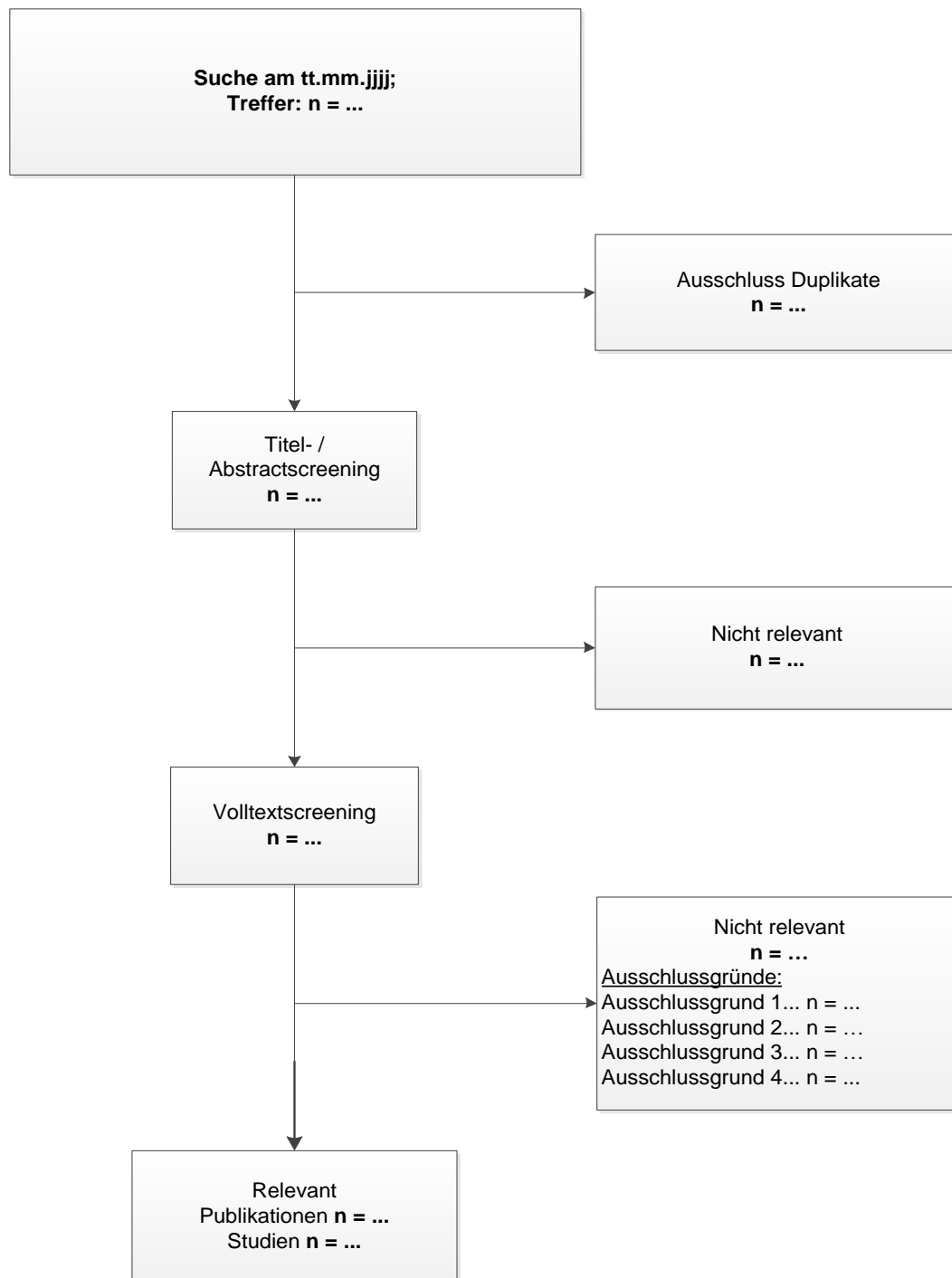
#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*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.*



Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation A wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 73 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

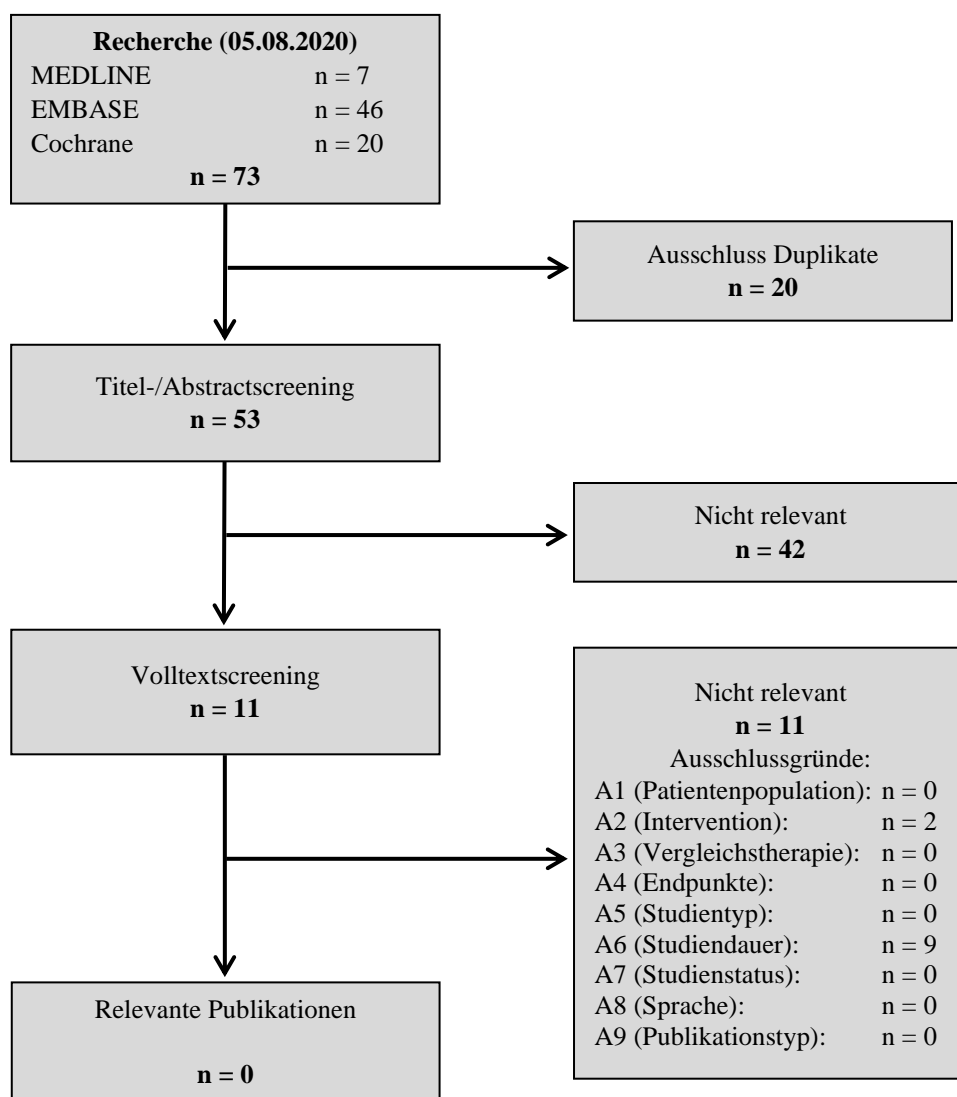


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

Teilpopulation B

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation B wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 73 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-2 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

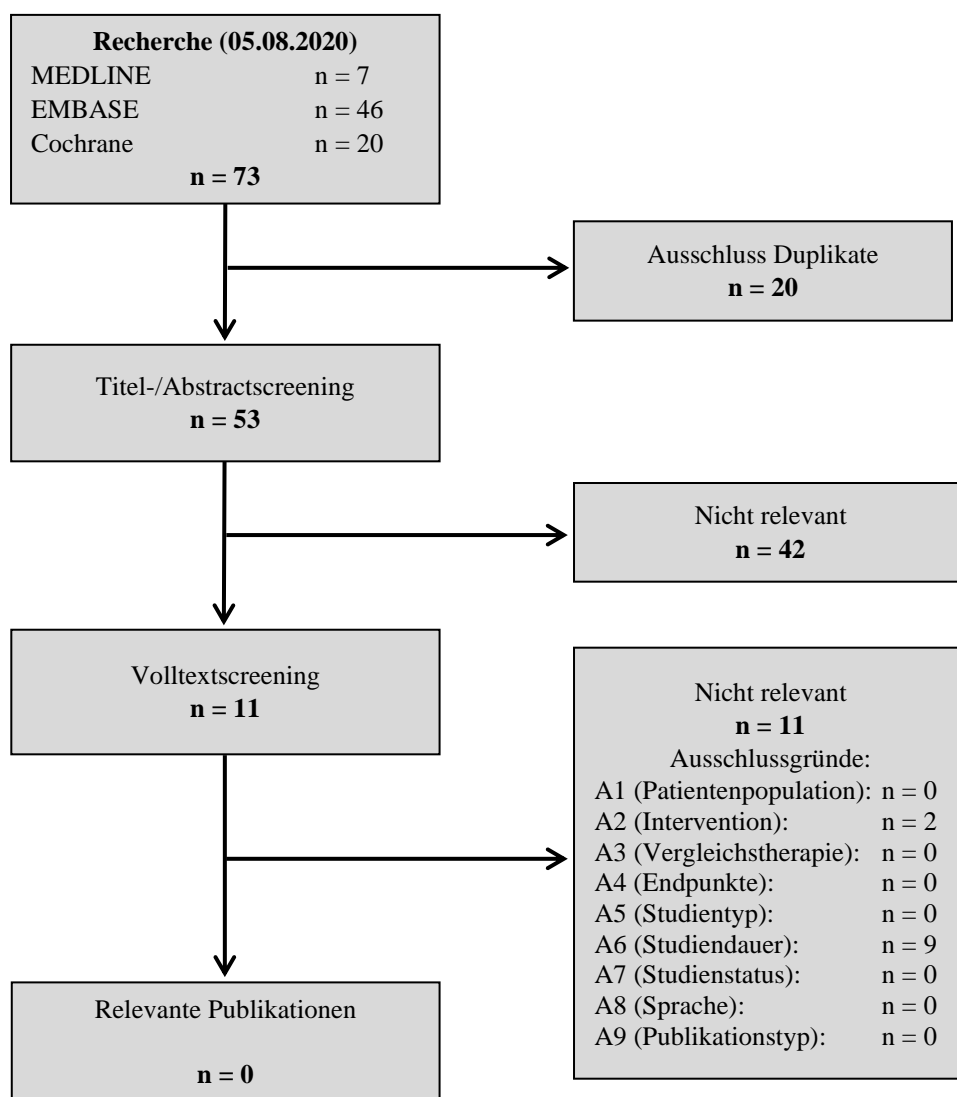


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

#### 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 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				



Teilpopulation B

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 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.*

Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 bilden den Stand der Studienregister am 05.08.2020 ab.

#### 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 4-6) 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.*

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

### Teilpopulation B

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 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.*

Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 bilden den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 05.08.2020 ab.

#### **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.*

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden wird der resultierende Studienpool der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

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])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
Keine						
<b>Supportive Evidenz (ergänzend dargestellt)</b>						
1002FDC-053	ja	nein <sup>1</sup>	nein	ja [Esperion Therapeutics Inc. 2019]	ja [clinicaltrials.gov 2017; WHO-ICTRP 2017]	ja [Ballantyne <i>et al.</i> 2020]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p><sup>1</sup> Im Jahre 2019 schlossen Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics einen Lizenzvertrag, der die exklusive Vermarktung von Bempedoinsäure und Bempedoinsäure/Ezetimib durch Daiichi Sankyo Europe im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz vorsieht. Im Juni 2020 fand die Übertragung des Zulassungsinhabers von Esperion Therapeutics auf Daiichi Sankyo Europe statt.</p>						

Teilpopulation B

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

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])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene mit dokumentierter ASCVD, HeFH und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die trotz des Erhalts einer maximal tolerierten Statin- Therapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen	Fixkombination Bempedoinsäure / Ezetimib (n = 108) Bempedoinsäure (n = 110) Ezetimib (n = 109) Placebo (n = 55)	Screening: 2 Wochen Behandlungs- zeitraum: 12 Wochen  Datenschnitt: 03.07.2018	Nordamerika (USA) 10/2017 – 07/2018	<b>Primärer Endpunkt</b> Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 12 gegenüber Baseline. <b>Exploratorischer Endpunkt</b> Prozentualer Anteil der Patienten, die zu Woche 12 LDL-C < 70 mg/dl erreichen <b>Sicherheit</b> Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); USA, Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: Klinischer Studienbericht 1002FDC-053 (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020)						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fixkombination Bempedoinsäure /Ezetimib	Bempedoin- säure <sup>1</sup>	Ezetimib	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika  z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Jede tägliche Zuteilung der Studienmedikation bestand aus zwei Tabletten und einer Kapsel, die einmal täglich oral mit oder ohne Nahrung jeden Tag zu einem ähnlichen Zeitpunkt eingenommen wurden:  • Filmtablette Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg,  • Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo,  • Kapsel Ezetimib-Placebo	• Filmtablette Fixkombination-Placebo,  • Filmtablette Bempedoinsäure 180 mg,  • Kapsel Ezetimib-Placebo	• Filmtablette Fixkombination-Placebo,  • Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo,  • Kapsel Ezetimib 10 mg,	• Filmtablette Fixkombination-Placebo,  • Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo,  • Kapsel Ezetimib-Placebo	Erlaubte begleitende Therapie während der Studie: Maximal tolerierte Statin-Therapie (Simvastatin $\geq 40$ mg/Tag war nicht erlaubt)  Patienten mussten eine stabile Dosierung der maximal tolerierten Statin-Therapie für mindestens vier Wochen vor dem Screening erhalten.  Nicht-Statins-Modifizierende Therapien <sup>2</sup> waren während der Studie und in einem jeweils definierten Zeitraum vor dem Screening nicht erlaubt (siehe Anhang 4-E).
<p>CETP, Cholesterylester-Transferprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; PCSK9, Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9.</p> <p><sup>1</sup> Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant</p> <p><sup>2</sup> Fibrate, Niacin und Derivative, Gallensäurebinder, Ezetimib, Mipomersen oder Lomatipid, Apherese, PCSK9-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, Red-Yeast-Rice-Extrakt beinhaltende Produkte.</p> <p>Quelle: Klinischer Studienbericht 1002FDC-053 (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020)</p>					

## Charakteristika der Studienpopulation

Im Folgenden werden die Charakteristika der Studienpopulation für die Behandlungsarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Ezetimib und Placebo dargestellt. Im Dossier wird zum einen der Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo und zum anderen der Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib gezeigt. Der Placebo-Arm bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie ab (maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern), der Vergleich zu Ezetimib wird dargestellt, da die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung für Patienten indiziert ist, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib nicht erreichen.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib	Ezetimib	Placebo
<b>Demografische Charakteristika</b>			
<b>N</b>	108	109	55
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	63,0 (9,97)	64,4 (8,91)	65,6 (10,74)
Median	63,5	66,0	65,0
Q1; Q3	56,5; 70,0	59,0; 70,0	58,0; 75,0
Minimum; Maximum	30; 85	42; 87	39; 86
<b>Alterskategorien, n (%)</b>			
18 – 40 Jahre	1 (0,9)	0	1 (1,8)
41 – 64 Jahre	57 (52,8)	48 (44,0)	26 (47,3)
65 – 74 Jahre	37 (34,3)	46 (42,2)	13 (23,6)
≥ 75 Jahre	13 (12,0)	15 (13,8)	15 (27,3)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männer	50 (46,3)	52 (47,7)	33 (60,0)
Frauen	58 (53,7)	57 (52,3)	22 (40,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,9)	0	0
Asiatisch	2 (1,9)	1 (0,9)	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	20 (18,5)	16 (14,7)	7 (12,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselvölker	0	1 (0,9)	19 (17,3)
Weiß	85 (78,7)	91 (83,5)	48 (87,3)
<b>Ethnizität, n (%)</b>			
Hispanoamerikanisch oder Latino	32 (29,6)	32 (29,4)	20 (36,4)
Nicht hispanoamerikanisch oder Latino	76 (70,4)	77 (70,6)	35 (63,6)



Gruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib	Ezetimib	Placebo
<b>Wirksamkeitsparameter zu Baseline<sup>1</sup></b>			
<b>N</b>	108	109	55
<b>LDL-C (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	152,02 (38,869)	147,45 (38,723)	152,63 (42,357)
Median	142,50	139,50	152,00
Minimum; Maximum	83,5; 282,5	83,5; 298,5	88,5; 306,5
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline, n (%)</b>			
< 130 mg/dl	39 (36,1)	38 (34,9)	16 (29,1)
≥ 130 bis < 160 mg/dl	31 (28,7)	45 (41,3)	16 (29,1)
≥ 160 mg/dl	38 (35,2)	26 (23,9)	23 (41,8)
<b>Nicht-HDL-C (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	185,85 (44,654)	179,10 (44,268)	182,24 (45,344)
Median	174,00	168,00	184,00
Minimum; Maximum	113,5; 315,0	105,0; 340,0	107,0; 338,5
<b>TC (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	235,01 (46,591)	230,37 (47,006)	232,28 (45,938)
Median	225,00	222,50	233,00
Minimum; Maximum	152,0; 371,5	153,0; 394,5	156,0; 393,0
<b>Apo B (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	119,4 (29,83)	115,3 (29,36)	116,3 (29,54)
Median	117,5	107,0	117,0
Minimum; Maximum	61; 215	66; 211	62; 197
<b>hsCRP (mg/l)</b>			
Mittelwert (SD)	5,78 (10,346)	5,51 (5,938)	3,95 (3,774)
Median	3,12	3,03	3,01
Q1; Q3	1,65; 6,23	1,40; 6,56	1,24; 5,01
Minimum; Maximum	0,2; 91,3	0,4; 32,0	0,2; 15,9
<b>TGs (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	173,99 (87,863)	166,19 (77,834)	152,27 (58,676)
Median	157,50	146,00	141,50
Q1; Q3	111,00; 202,25	113,50; 213,00	108,50; 192,00
Minimum; Maximum	61,0; 449,5	63,5; 478,5	50,0; 308,5
<b>HDL-C (mg/dl)</b>			
Mittelwert (SD)	49,20 (13,465)	50,72 (14,782)	50,05 (12,726)
Median	47,50	48,00	46,00
Minimum; Maximum	27,0; 117,0	29,5; 127,0	28,0; 82,0

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

Gruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib	Ezetimib	Placebo
<b>Kardiovaskuläre Vorgeschichte und Risikofaktoren</b>			
<b>N</b>	108	109	55
<b>ASCVD und/oder HeFH, n (%)</b>	60 (55,6)	62 (56,9)	31 (56,4)
<b>Mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>	48 (44,4)	47 (43,1)	24 (43,6)
<b>Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren<sup>2</sup></b>			
<b>N</b>	108	109	55
<b>Hypertonie-Vorgeschichte, n (%)</b>	94 (87,0)	93 (85,3)	47 (85,5)
<b>Tabak-Vorgeschichte, n (%)</b>			
Aktueller Nutzer	29 (26,9)	34 (31,2)	18 (32,7)
Ehemaliger Nutzer	33 (30,6)	42 (38,5)	21 (38,2)
Nie Nutzer	46 (42,6)	33 (30,3)	16 (29,1)
<b>Diabetes-Vorgeschichte, n (%)</b>	49 (45,4)	61 (56,0)	24 (43,6)
<b>Alkohol-Vorgeschichte, n (%)</b>			
Aktueller Trinker	46 (42,6)	42 (38,5)	19 (34,5)
Ehemaliger Trinker	7 (6,5)	8 (7,3)	5 (9,1)
Nicht-Trinker	55 (50,9)	59 (54,1)	31 (56,4)
<b>eGFR-Kategorie zu Baseline, n (%)</b>			
Normal: $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	39 (36,1)	41 (37,6)	25 (45,5)
Milde Niereninsuffizienz: 60 bis 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	51 (47,2)	52 (47,7)	20 (36,4)
Moderate Niereninsuffizienz: 30 bis 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	18 (16,7)	16 (14,7)	10 (18,2)
<b>Exposition gegenüber Studienmedikation in Tagen<sup>3</sup></b>			
<b>N</b>	107	109	55
Mittelwert (SD)	82,1 (13,21)	78,7 (18,74)	77,7 (21,06)
Median	84,0	84,0	84,0
Minimum; Maximum	8; 112	3; 105	9; 98
<b>Statin-Dosis und Statin-Medikation nach bevorzugtem Begriff zu Baseline<sup>4</sup></b>			
<b>N</b>	107	109	55
<b>Hohe Statin-Dosis, n (%)</b>	42 (38,9)	39 (35,8)	21 (38,2)
Atorvastatin	34 (31,5)	26 (23,9)	15 (27,3)
Rosuvastatin	8 (7,4)	13 (11,9)	6 (10,9)

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

Gruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib	Ezetimib	Placebo
<b>Andere, n (%)</b>	66 (61,1)	70 (64,2)	34 (61,8)
Kein Statin	33 (30,6)	32 (29,4)	14 (25,5)
Andere Statin-Dosis	33 (30,6)	38 (34,9)	20 (36,4)
<i>Atorvastatin</i>	7 (6,5)	9 (8,3)	5 (9,1)
<i>Lovastatin</i>	3 (2,8)	2 (1,8)	4 (7,3)
<i>Pitavastatin</i>	2 (1,9)	1 (0,9)	0
<i>Pravastatin</i>	13 (12,0)	12 (11,0)	3 (5,5)
<i>Rosuvastatin</i>	1 (0,9)	3 (2,8)	1 (1,8)
<i>Simvastatin</i>	7 (6,5)	11 (10,1)	7 (12,7)
<b>Vorherige lipidmodifizierende Medikation nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff<sup>5</sup> – Sicherheitspopulation</b>			
<b>N</b>	107	109	55
<b>Patienten mit vorheriger Statin-Medikation, n (%)</b>	63 (58,9)	68 (62,4)	33 (60,0)
<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)</b>	63 (58,9)	68 (62,4)	33 (60,0)
<i>Atorvastatin</i>	31 (29,0)	37 (33,9)	14 (25,5)
<i>Fluvastatin</i>	1 (0,9)	0	0
<i>Lovastatin</i>	4 (3,7)	6 (5,5)	1 (1,8)
<i>Pitavastatin</i>	3 (2,8)	2 (1,8)	0
<i>Pravastatin</i>	14 (13,1)	16 (14,7)	11 (20,0)
<i>Rosuvastatin</i>	22 (20,6)	23 (21,1)	14 (25,5)
<i>Simvastatin</i>	33 (30,8)	31 (28,4)	19 (34,5)
<b>Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)</b>	1 (0,9)	2 (1,8)	0
<i>Ezetimib</i>	1 (0,9)	2 (1,8)	0
<b>Fibrate, n (%)</b>	0	1 (0,9)	0
<i>Fenofibrat</i>	0	1 (0,9)	0
<b>Begleitende Statin-Medikation und begleitende lipidmodifizierende Nicht-Statins-Medikation nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff<sup>6</sup> – Sicherheitspopulation</b>			
<b>N</b>	107	109	55
<b>Patienten mit begleitender Statin-Medikation, n (%)</b>	75 (70,1)	77 (70,6)	42 (76,4)
<i>Atorvastatin</i>	44 (41,1)	36 (33,0)	21 (38,2)
<i>Lovastatin</i>	3 (2,8)	2 (1,8)	4 (7,3)
<i>Pitavastatin</i>	2 (1,9)	1 (0,9)	0
<i>Pravastatin</i>	13 (12,1)	12 (11,0)	3 (5,5)
<i>Rosuvastatin</i>	9 (8,4)	16 (14,7)	7 (12,7)
<i>Simvastatin</i>	6 (5,6)	11 (10,1)	7 (12,7)

Gruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib	Ezetimib	Placebo
<b>Lipidmodifizierende Nicht-Statin-Medikation</b>			
Fischöl	12 (11,2)	9 (8,3)	5 (9,1)
Omega-3-Säureethylester	2 (1,9)	0	1 (1,8)
Eicosapentaensäureethylester	2 (1,9)	1 (0,9)	0
Omega-3-Fettsäuren	1 (0,9)	1 (0,9)	0
Fenofibrat*	1 (0,9)	0	0
Colesevelam-Hydrochlorid	0	1 (0,9)	0
<p>Apo B, Apolipoprotein B; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL-C, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; hsCRP, HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; hochsensitives C-reaktives Protein; ITT, Intention to treat; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Q1, erstes Quartil; Q3, drittes Quartil; SD, Standardabweichung, TC, Gesamtcholesterin; TGs, Triglyceride.</p> <p><sup>1</sup> Baseline für LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C, TGs und TC war definiert als der Mittelwert der letzten beiden vorhandenen Werte von Woche –2 und Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis, für Apo B und hsCRP als der Wert an Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis.</p> <p><sup>2</sup> Baseline war definiert als der letzte vorhandene Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><sup>3</sup> Exposition wurde berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1, unabhängig davon, ob der Patient eine oder mehrere Dosen nicht erhielt.</p> <p><sup>4</sup> Nur Atorvastatin 40 bis 80 mg/Tag und Rosuvastatin 20 bis 40 mg/Tag wurden als hohe Statin-Dosis betrachtet. Dargestellt sind lipidmodifizierende Therapien, die zu Beginn der doppelblinden Studienmedikationen bereits erfolgten. Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.</p> <p><sup>5</sup> Vorherige lipidmodifizierende Medikationen sind definiert als Medikationen, die auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen angegeben waren und vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation endeten. Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.</p> <p><sup>6</sup> Dargestellt sind begleitende lipidmodifizierende Therapien, die zu Beginn der doppelblinden Studienmedikationen bereits erfolgten oder nach Beginn der doppelblinden Studienmedikation und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation begannen. Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.</p> <p>* Fenofibrat war eine verbotene Medikation. Dies stellt eine Protokollabweichung dar.</p> <p>Datenbasis: ITT-Population, sofern nicht anders angegeben. Einer der in die Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib randomisierten Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht 1002FDC-053 (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020)</p>			

*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.*

Es wurden keine für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib geeigneten Studien identifiziert. Im Folgenden wird die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 hinsichtlich Studiendesign, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

### **1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)**

Die Studie 1002FDC-053 ist eine vierarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zu Bempedoinsäure, Ezetimib und Placebo als Einzelkomponenten in Patienten mit dokumentierter ASCVD, HeFH und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die trotz des Erhalts einer maximal tolerierten Statin-Therapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen.

#### *Fragestellung*

Die co-primären Studienziele waren die Untersuchung der LDL-C-senkenden Wirksamkeit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg in Patienten mit dokumentierter ASCVD, HeFH und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die eine maximal tolerierte Statin-Therapie erhalten, nach 12 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo, Bempedoinsäure 180 mg und Ezetimib 10 mg.

#### *Population*

Es wurden männliche und weibliche Erwachsene mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (ASCVD, HeFH und/oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren) eingeschlossen. Hyperlipidämie war definiert als LDL-C zu Woche -2 während der maximal tolerierten Statin-Therapie  $\geq 100$  mg/dl bei ASCVD und/oder HeFH bzw.  $\geq 130$  mg/dl bei mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. Mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestanden, wenn Diabetes + ein anderer Risikofaktor oder drei der folgenden Risikofaktoren vorlagen: Alter (Männer  $\geq 45$  Jahre; Frauen  $\geq 55$  Jahre), Familienvorgeschichte, Rauchen, Hypertonie, Niedriges HDL-C, koronarer Calcium-Score  $> 95$  % für Alter/Geschlecht. Die Patienten mussten eine maximal tolerierte und für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabile Statin-Therapie erhalten.

#### *Randomisierung*

Es wurden 821 Patienten gescreent. Im Anschluss an einen etwa zweiwöchigen Screening-Zeitraum wurden 382 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko (ASCVD und/oder HeFH vs. multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren) und Statin-Dosis zur Baseline (hohe Dosis [Atorvastatin 40 – 80 mg/Tag, Rosuvastatin 20 – 40 mg/Tag] vs. andere Dosis) mittels eines interaktiven Webdialogsystems randomisiert und einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt: Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg (n = 108), Bempedoinsäure 180 mg (n = 110), Ezetimib 10 mg (n = 109) oder Placebo (n = 55).

Einer der in die Fixkombination-Gruppe randomisierten Patienten erhielt keine Dosis der Studienmedikation. Für die Nutzenbewertung wird die Gruppe mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib zum einen im Vergleich zur Ezetimib-Gruppe und zum anderen im Vergleich zu Placebo ergänzend dargestellt.

#### *Intervention und Vergleichstherapie*

Die Patienten wurden in einem doppelblinden Behandlungszeitraum für 12 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, Bempedoinsäure 180 mg, Ezetimib 10 mg oder Placebo behandelt. Die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, sowie die Bempedoinsäure 180 mg wurden als Filmtabletten verabreicht, Ezetimib 10 mg als Kapsel. Zu jeder aktiven Behandlung waren entsprechende Placebo-Filmtabletten bzw. Kapseln verfügbar. Die tägliche Zuteilung der Studienmedikation bestand aus zwei Filmtabletten und einer Kapsel in der Kombination aus aktiver Behandlung und Placebo entsprechend der Gruppenzuteilung und wurde einmal täglich oral mit oder ohne Nahrung jeden Tag zu einem ähnlichen Zeitpunkt eingenommen. Die Behandlung der Patienten mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

Die Behandlung wurde von einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes begleitet, sodass der Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abbildet.

#### *Lipidmodifizierende Therapie*

Die Patienten mussten eine maximal tolerierte Statin-Therapie mit für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabiler Dosierung erhalten haben. Die maximal tolerierte Statin-Therapie konnte andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung umfassen, einschließlich keine oder eine sehr geringe Dosis. Die maximal tolerierte Statin-Therapie eines Patienten wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und dem lokalen Behandlungsstandard unter Berücksichtigung verfügbarer Quellen einschließlich der vom Patienten selbst berichteten Vorgeschichte der lipidmodifizierenden Therapie (LMT) bestimmt. Den Patienten wurden außerdem zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten.

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel innerhalb von fünf Wochen vor dem Screening, sofern nicht anders angegeben, oder während der Studie war untersagt: Systemische Kortikosteroide, Simvastatin  $\geq 40$  mg/Tag, Fibrate, Niacin und Derivate, Gallensäurebinder, Ezetimib, Mipomersen oder Lomatipid (sechs Monate vor dem Screening), Apherese, PCSK9-Inhibitoren (vier Monate vor dem Screening, PCSK9-small-interfering-RNA zu jeglichem Zeitpunkt), Cholesterylester-Transferprotein-Inhibitoren (12 Monate vor dem Screening), Red-Yeast-Rice-Extrakt beinhaltende Produkte (2 Wochen vor dem Screening).

Zum Studienbeginn (Baseline) wurden 37,2 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) mit einer hohen Statin-Dosis und 35,1 % der Patienten mit einer nicht-hohen Statin-Dosis behandelt, 27,7 % der Patienten erhielten kein Statin. Eine hohe

Statin-Dosis konnte Atorvastatin 40 – 80 mg oder Rosuvastatin 20 – 40 mg umfassen. Am häufigsten handelte es sich bei dem verabreichten Statin um Atorvastatin. Während der Studie erhielten 72,7 % der Patienten Statine, am häufigsten Atorvastatin.

### *Endpunkte*

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten die prozentuale Änderung von hsCRP, Nicht-HDL-C, TC, Apo B HDL-C und TGs zu Woche 12 gegenüber Baseline und den prozentualen Anteil der Patienten, die zu Woche 12 LDL-C < 70 mg/dl erreichen. Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie 1002FDC-053 erhoben und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt:

- Mortalität: (UE mit Todesfolge werden unter Sicherheit dargestellt)
- Morbidität: LDL-C
  - Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12
  - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE; jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge, UE die zum Behandlungsabbruch führten)
  - UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einem Studienarm
  - UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
  - Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm
  - Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
  - Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm

- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

### *Datenschnitte*

Das Ende der Studie und damit finaler Datenschnitt war der Tag, an dem der letzte randomisierte Patient die Studie beendete (03.07.2018). Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die gemäß Fachinformation relevante Patientenpopulation sind Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen, eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können oder die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden. Die Studie umfasste entsprechend Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (ASCVD, HeFH und/oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren), die eine maximal tolerierte und für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabile Statin-Therapie erhielten. Die Einschlusskriterien der Studie spiegeln das Anwendungsgebiet der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib im deutschen Versorgungskontext mit der Einschränkung wider, dass keine vorherige Behandlung mit Ezetimib voraussetzt war.

Die Intervention entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Die begleitenden Therapien, welche die Patienten in der Studie erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland. Statine sind die primäre Therapie zur medikamentösen LDL-C-Senkung (Mach *et al.* 2020; März *et al.* 2018).

Die Studie wurde in insgesamt 78 Studienzentren in der USA durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Die Ergebnisse der Studie sind grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, insbesondere bezüglich Hintergrundbehandlung und Demografie, mit der Einschränkung, dass die Patienten entgegen der Anforderung der Fachinformation nicht mit Ezetimib vorbehandelt sein mussten.



#### 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 4-18: 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			
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie 1002FDC-053 wird daher als niedrig bewertet.

#### 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität (LDL-C)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Ja <sup>1</sup>	Ja	Nein	Ja
<sup>1</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit als UE erfasst und werden im Dossier unter dem Endpunkt Sicherheit dargestellt.				

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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.

**4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Todesfälle wurden in der Studie als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erfasst, analysiert anhand der während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events, TEAE). Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ 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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da die Darstellung der Todesfälle unter dem Endpunkt „Sicherheit“ erfolgt.

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

Nicht zutreffend, da die Darstellung der Todesfälle unter dem Endpunkt „Sicherheit“ erfolgt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da die Darstellung der Todesfälle unter dem Endpunkt „Sicherheit“ erfolgt.

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidität: LDL-C“

Studie	Operationalisierung
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	<p>Die Darstellung des Endpunkts „LDL-C“ basiert auf der Hauptanalyse prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie) und der ergänzenden Analyse Anteil der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl zu Woche 12.</p> <p><u>Bestimmung des Parameters</u></p> <p>Um die Wirkung der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib auf den Spiegel des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) zu untersuchen, wurden den Patienten nach mindestens 10-stündigem Fasten (Wasser war erlaubt) Blutproben in sitzender Position entnommen. Die klinischen Labortests zur Bestimmung von Lipiden erfolgten in einem zentralen Labor. LDL-C wurde berechnet, oder direkt gemessen, wenn TGs &gt; 400 mg/dl oder LDL-C &lt; 50 mg/dl waren.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der LDL-C-Spiegel wurde in der Studie zum Screening, zu Tag 1 des Behandlungszeitraums und zu Woche 4, 8 und 12 des Behandlungszeitraums bestimmt.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, wobei die Behandlungs- und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und der Baseline-LDL-C-Wert als Kovariate verwendet wurden. Als Baseline-Wert wurde der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädosismittels an Tag 1/Woche 0 definiert. Als Datenbasis diente die ITT-Population. Für fehlende Daten wurde eine multiple Imputation mittels Pattern-Mixture-Modell (PMM) unter Berücksichtigung der Einhaltung der Behandlung durchgeführt.</p> <p>Für die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib sowie für die Kontrollgruppe Placebo bzw. die Kontrollgruppe Ezetimib werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt für Woche 12 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte jeweils anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI.</p>

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 12 einen LDL-C-Spiegel < 70 mg/dl erreichten, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst und mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren, zwischen der Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Kontrollgruppe Placebo bzw. der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Als Datenbasis diente die ITT-Population. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

#### *Sensitivitätsanalysen*

Die Robustheit der Ergebnisse der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline wurde anhand folgender Sensitivitätsanalyse überprüft: Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des Anteils der Patienten, die zu Woche 12 einen LDL-C-Spiegel < 70 mg/dl erreichten, wurde die Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher (wenn ein Zellenwert < 5 war) für den Vergleich der Behandlungsgruppen wiederholt.

Abgesehen von genannten Änderungen erfolgten die Analysen und die Darstellung wie für die Hauptanalyse beschrieben.

*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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: LDL-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde jeweils durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Hauptanalyse gingen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ zum einen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo und zum anderen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib gezeigt. Der Placebo-Arm bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie ab (maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern), der Vergleich zu Ezetimib wird dargestellt, da die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung für Patienten indiziert ist, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib nicht erreichen.



**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo****Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib			Placebo			Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95- %-KI] p-Wert	SMD [95-%-KI]
<b>LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12</b>							
108	152,02 (38,869)	-31,48 (2,497)	55	152,63 (42,357)	-2,47 (3,075)	-29,01 [-36,77; -21;25] <0,0001	-1.16 [-1,51, -0,81]
<p>ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS-MW, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD, Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation); SE, Standardfehler (standard error); SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p><sup>1</sup> p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Fehlende LDL-C-Werte wurden mittels multipler Imputation unter Verwendung eines Pattern-Mixture-Modells (PMM) zur Erfassung der Behandlungadhärenz imputiert. Baseline ist definiert als der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädosismwerts an Tag 1/Woche 0.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p>							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigte die Analyse der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline mittels ANCOVA auf Basis der ITT-Population eine signifikant stärkere Verringerung des LDL-C gegenüber Baseline in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib als in der Placebo-Gruppe, mit einer LS-MWD zwischen den beiden Gruppen von -29,01 % (95-%-KI: [-36,77; -21,25],  $p < 0,0001$ ). Die SMD nach Hedges' g beträgt -1,16 (95-%-KI: [-1,51; -0,81]) zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ wurde zusätzlich zu der primären Analyse der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Imputation fehlender Werte) ein Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtete Werte ohne Imputation)

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib			Placebo			Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95- %-KI] p-Wert	SMD [95-%-KI]
<b>LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12</b>							
105	152,06 (38,962)	-32,47 (2,500)	53	153,15 (43,075)	-2,49 (3,198)	-29,98 [-38,02; -21,94] < 0,0001	-1,20 [-1,56; -0,84]
ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS-MW, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD, Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation); SE, Standardfehler (standard error); SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.							
<sup>1</sup> p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Baseline ist definiert als der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädosismwerts an Tag 1/Woche 0.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der beobachteten Werte.							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ sind konsistent mit den in Tabelle 4-24 dargestellten Ergebnissen auf Basis der ITT-Population. Die Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte beeinflusst die Ergebnisse nicht. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

**Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl**

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl, Woche 12</b>							
108	29 (26,9)	55	1 (1,8)	7,874 [2,053; 30,202]	5,877 [1,680; 20,558]	0,252 [0,161; 0,342]	< 0,0001
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 erreichten zu Woche 12 in der ITT-Population 26,9 % der mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib behandelten Patienten und 1,8 % der mit Placebo behandelten Patienten das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl. Der Unterschied zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ), mit einer OR von 7,874 (95%-KI: [2,053; 30,202]) und einem RR von 5,877 (95%-KI: [1,680; 20,558]).

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-26 dargestellten Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ wurden die Analysen zusätzlich ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Für die Ergebnisse der Analysen ohne Stratifizierung siehe Anhang 4-G. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib****Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib			Ezetimib			Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib	
N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
<b>LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12</b>							
108	152,02 (38,869)	-31,48 (2,497)	109	147,45 (38,723)	-21,01 (2,039)	-10,47 [-16,79; -4,15] 0,0012	-0,44 [-0,71; -0,17]
ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein; LS-MW, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD, Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation); SE, Standardfehler (standard error); SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>1</sup> p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Fehlende LDL-C-Werte wurden mittels multipler Imputation unter Verwendung eines Pattern-Mixture-Modells (PMM) zur Erfassung der Behandlungssadhärenz imputiert. Baseline ist definiert als der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädosismwerts an Tag 1/Woche 0. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigte die Analyse der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline mittels ANCOVA auf Basis der ITT-Population eine signifikant stärkere Verringerung des LDL-C gegenüber Baseline in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib als in der Ezetimib-Gruppe, mit einer LS-MWD zwischen den beiden Gruppen von -10,47 % (95%-KI: [-16,79; -4,15], p = 0,0012). Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,44 (95%-KI: [-0,71; -0,17]) zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

**Sensitivitätsanalysen**

Für den Endpunkt „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ wurde zusätzlich zu der primären Analyse der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Imputation fehlender Werte) ein Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtete Werte ohne Imputation)

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib			Ezetimib			Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib	
N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Base- line	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95- %-KI] p-Wert	SMD [95-%-KI]
<b>LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12</b>							
105	152,06 (38,962)	-32,47 (2,500)	103	148,14 (39,491)	-21,90 (2,075)	-10,56 [-16,97; -4,16] 0,0014	-0,45 [-0,72; -0,17]
<p>ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein; LS-MW, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD, Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation); SE, Standardfehler (standard error); SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p><sup>1</sup> p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Baseline ist definiert als der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädiagnostikwerts an Tag 1/Woche 0.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der beobachteten Werte.</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ sind konsistent mit den in Tabelle 4-27 dargestellten Ergebnissen auf Basis der ITT-Population. Die Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte beeinflusst die Ergebnisse nicht. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

**Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl, Woche 12</b>							
108	29 (26,9)	109	10 (9,2)	3,304 [1,423; 7,673]	2,226 [1,165; 4,251]	0,177 [0,080; 0,275]	0,0005
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 erreichten zu Woche 12 in der ITT-Population 26,9 % der mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib behandelten Patienten und 9,2 % der mit Ezetimib behandelten Patienten das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl. Der Unterschied zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist statistisch signifikant ( $p = 0,0005$ ) mit einer OR von 3,304 (95%-KI: [1,423; 7,673]) und einem RR von 2,226 (95%-KI: [1,165; 4,251]).

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-29 dargestellten Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ wurden die Analysen zusätzlich ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Für die Ergebnisse der Analysen ohne Stratifizierung siehe Anhang 4-G. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da mit der 1002FDC-053 nur eine Studie ergänzend dargestellt wird.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Keine Daten verfügbar.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend, da keine Daten verfügbar.

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

Keine Daten verfügbar.

*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.*

Keine Daten verfügbar.

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	<p>Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1.</p> <p>Alle UE wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation begannen oder sich verschlimmerten.</p> <p>Der Schweregrade der UE wurde anhand folgender Definitionen eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Ereignisse sind in der Regel vorübergehend und beeinträchtigen die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht.</li> <li>• Moderat: Ereignisse sind mit einem geringen Grad an Unannehmlichkeiten und Besorgnis beim Patienten verbunden und können täglicher Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen.</li> <li>• Schwer: Ereignisse beeinträchtigen die gewohnten täglichen Aktivitäten des Patienten und behindern ihn durch die Unfähigkeit zur Durchführung gewohnter Aktivitäten oder beeinflussen den klinischen Status signifikant und rechtfertigen Interventionen und/oder enge Nachverfolgung.</li> </ul> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p> <p>1. <u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, mildem UE, moderatem UE, schwerem UE, schwerwiegendem UE, UE mit Todesfolge und UE, das zum Behandlungsabbruch führte, dargestellt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren. Die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird zum einen mit der Kontrollgruppe Placebo und zum anderen mit der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p>



2. Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren. Die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird zum einen mit der Kontrollgruppe Placebo und zum anderen mit der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

3. Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren. Die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird zum einen mit der Kontrollgruppe Placebo und zum anderen mit der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren. Die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird zum einen mit der Kontrollgruppe Placebo und zum anderen mit der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

5. UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE nach MedDRA-SOC und -PT, die zum Behandlungsabbruch führten, deskriptiv dargestellt.

#### 6. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UESI dargestellt. Jedes UESI wurde durch präspezifizierte MedDRA-PTs definiert. Folgende UESI waren in der Studie prädefiniert und werden als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) berichtet:

- Diabetes (Neuaufreten oder Verschlechterung), definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Diabetes mellitus
  - Diabetes mellitus Typ 2
  - Diabetes mellitus ungenügend eingestellt
  - Diabetische Ketoazidose
  - Eingeschränkte Glukosetoleranz
  - Glukose im Blut anomal
  - Glukose im Blut erhöht
  - Glukose im Urin nachweisbar
  - Glykolisiertes Hämoglobin erhöht
  - Glykosurie
  - Hyperglykämie
  - Ketoazidose
  - Ketonkörper im Urin nachweisbar
  - Ketonurie
  - Ketose
  - Nüchternglukose krankhaft
- Gicht, definiert als MedDRA-PT Gicht
- Hepatische Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Alaninaminotransferase anormal
  - Alaninaminotransferase erhöht
  - Aspartataminotransferase anormal
  - Aspartataminotransferase erhöht
  - Bilirubin im Blut anormal
  - Bilirubin im Blut erhöht
  - Hypertransaminasämie
  - Leberenzym anomal
  - Leberenzym erhöht
  - Leberfunktionstest anomal
  - Leberfunktionstest erhöht
  - Transaminasen anormal
  - Transaminasen erhöht
- Hypoglykämie, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Glukose im Blut anomal
  - Glukose im Blut erniedrigt
  - Hypoglykämie
  - Hypoglykämische Enzephalopathie
  - Hypoglykämischer Krampfanfall
  - Hypoglykämisches Koma
  - Schock hypoglykämisch

- Kreatinkinase erhöht, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Kreatinphosphokinase im Blut anormal
  - Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
  - Kreatinphosphokinase vom Muskeltyp im Blut anormal
  - Kreatinphosphokinase vom Muskeltyp im Blut erhöht
- Metabolische Azidose, definiert als MedDRA-PT Metabolische Azidose
- Muskuläre Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Muskelnekrose
  - Muskelschwäche
  - Muskelspasmen
  - Myalgie
  - Myoglobin im Blut erhöht
  - Myoglobin im Blut vorhanden
  - Myoglobin im Urin nachweisbar
  - Myoglobinämie
  - Myoglobinausscheidung im Harn
  - Myopathie
  - Myopathie toxisch
  - Nekrotisierende Myositis
  - Rhabdomyolyse
  - Schmerz in einer Extremität
- Neurokognitive/neurologische Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Amnesie
  - Erinnerungsvermögen eingeschränkt
  - Gemütszustand verändert
  - Kognitive Störung
  - Orientierungsstörung
  - Verwirrtheitszustand
- Renale Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
  - Akute Nierenschädigung
  - Akute prärenale Insuffizienz
  - Blutharnstoff anormal
  - Blutharnstoff erhöht
  - Glomeruläre Filtrationsrate anormal
  - Glomeruläre Filtrationsrate vermindert
  - Harnstoff-Stickstoff/Creatinin -Verhältnis im Blut erhöht
  - Kreatinin im Blut anormal
  - Kreatinin im Blut erhöht
  - Nierenfunktionsbeeinträchtigung
  - Nierenfunktionstest anomal
  - Nierenversagen
  - Oligurie
  - Prärenales Versagen
  - Renale Creatinin-Clearance anomal
  - Renale Kreatininclearance vermindert

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Stratifizierungsfaktoren. Die Interventionsgruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird zum einen mit der Kontrollgruppe Placebo und zum anderen mit der Kontrollgruppe Ezetimib verglichen. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95-%-KI.

#### *Sensitivitätsanalysen*

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde die Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher (wenn ein Zellenwert < 5 war) wiederholt.

*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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde jeweils durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analysen wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mehr als 95 % der randomisierten Patienten in die Analyse der Gesamtpopulation eingingen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden für den Endpunkt „Sicherheit“ zum einen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo und zum anderen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib und Ezetimib gezeigt. Der Placebo-Arm bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie ab (maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern), der Vergleich zu Ezetimib wird dargestellt, da die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung für Patienten indiziert ist, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib nicht erreichen.

### Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo

#### Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien

Tabelle 4-34: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Jegliche UE</b>							
107	63 (58,9)	55	24 (43,6)	1,861 [0,959; 3,613]	1,328 [0,950; 1,857]	0,154 [-0,007; 0,314]	0,0659
<b>Milde UE</b>							
107	31 (29,0)	55	16 (29,1)	0,969 [0,468; 2,007]	0,965 [0,572; 1,627]	-0,001 [-0,150; 0,148]	0,9880
<b>Moderate UE</b>							
107	23 (21,5)	55	7 (12,7)	1,880 [0,738; 4,792]	1,670 [0,767; 3,638]	0,088 [-0,028; 0,204]	0,1668
<b>Schwere UE</b>							
107	9 (8,4)	55	1 (1,8)	1,803 [0,388; 8,372]	1,692 [0,393; 7,287]	0,067 [0,003; 0,131]	0,0909

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>							
107	8 (7,5)	55	1 (1,8)	2,063 [0,396;10,741]	1,910 [0,404; 9,028]	0,057 [-0,004; 0,119]	0,1301
<b>UE mit Todesfolge</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>							
107	7 (6,5)	55	2 (3,6)	1,544 [0,330; 7,213]	1,492 [0,349; 6,370]	0,030 [-0,038; 0,098]	0,4295
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignisse.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigte die Analyse der Hauptkategorien unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit jeglichen UE, milden UE, moderaten UE, schweren UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Placebo-Gruppe. UE mit Todesfolge ereigneten sich in beiden Behandlungsgruppen nicht.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	11 (10,3)	55	1 (1,8)	3,262 [0,683; 15,587]	2,940 [0,673; 12,840]	0,086 [0,019; 0,153]	0,0470
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	27 (25,2)	55	3 (5,5)	4,751 [1,455; 15,513]	3,661 [1,263; 10,615]	0,197 [0,095; 0,299]	0,0025
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	13 (12,1)	55	7 (12,7)	0,932 [0,335; 2,592]	0,936 [0,387; 2,263]	-0,003 [-0,110; 0,104]	0,9564
Untersuchungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	14 (13,1)	55	2 (3,6)	2,153 [0,601; 7,712]	1,882 [0,597; 5,937]	0,096 [0,016; 0,177]	0,0535
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 war der Anteil der Patienten mit UE des MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 25,2 % in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (5,5 %;  $p = 0,0025$ ). Die OR beträgt 4,751 (95-%-KI: [1,455; 15,513]) und das RR 3,661 (95-%-KI [1,263; 10,615]). UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ereigneten sich bei 10,3 % der Patienten in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und bei 1,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die OR beträgt 3,262 (95-%-KI: [0,683; 15,587]), das RR 2,940 (95-%-KI: [0,673; 12,840]). Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für keines der weiteren UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	11 (10,3)	55	1 (1,8)	3,262 [0,683; 15,587]	2,940 [0,673; 12,840]	0,086 [0,019; 0,153]	0,0470
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	27 (25,2)	55	3 (5,5)	4,751 [1,455; 15,513]	3,661 [1,263; 10,615]	0,197 [0,095; 0,299]	0,0025
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	13 (12,1)	55	7 (12,7)	0,932 [0,335; 2,592]	0,936 [0,387; 2,263]	-0,003 [-0,110; 0,104]	0,9564



Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Untersuchungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	14 (13,1)	55	2 (3,6)	2,153 [0,601; 7,712]	1,882 [0,597; 5,937]	0,096 [0,016; 0,177]	0,0535
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignisse.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 war der Anteil der Patienten mit UE des MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 25,2 % in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (5,5 %;  $p = 0,0025$ ). Die OR beträgt 4,751 (95%-KI: [1,455; 15,513]) und das RR 3,661 (95%-KI [1,263; 10,615]). UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ereigneten sich bei 10,3 % der Patienten in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und bei 1,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die OR beträgt 3,262 (95%-KI: [0,683; 15,587]), das RR 2,940 (95%-KI: [0,673; 12,840]). Da das 95%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch für keines der weiteren UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

**Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Placebo aufgetreten.

**Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Placebo aufgetreten.

**Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Placebo aufgetreten.

**Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Placebo aufgetreten.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT***

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b>		<b>Placebo</b>	
<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	2 (1,9)	55	0
<b>Asthenie (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Ermüdung (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	2 (1,9)	55	0
<b>Gastrointestinale Schmerzen (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Orale Beschwerden (PT)</b>			
107	2 (1,9)	55	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Geschmacksstörung (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Agitiertheit (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	55	1 (1,8)
<b>Muskelschwäche (PT)</b>			
107	0	55	1 (1,8)
<b>Schmerz in einer Extremität (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0

<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b>		<b>Placebo</b>	
<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Hypoglykämie (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
<b>Untersuchungen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	55	1 (1,8)
<b>Gewicht erhöht (PT)</b>			
107	0	55	1 (1,8)
<b>Glukose im Blut erhöht (PT)</b>			
107	1 (0,9)	55	0
MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschte Ereignis. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.			

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 führten UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und UE der MedDRA-SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib mit jeweils 1,9 % der Patienten am häufigsten zum Behandlungsabbruch. In der Placebo-Gruppe hatten UE des MedDRA-PT Muskelschwäche aus der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und des MedDRA-PT Gewicht erhöht aus der MedDRA-SOC Untersuchungen den Behandlungsabbruch zur Folge.

**Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI)</b>							
<b>Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt</b>							
107	4 (3,7)	55	0	2,773 [0,301; 25,513]	2,616 [0,310; 22,037]	0,038 [0,002; 0,075]	0,1351
<b>Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer</b>							
107	4 (3,7)	55	0	2,773 [0,301; 25,513]	2,616 [0,310; 22,037]	0,038 [0,002; 0,075]	0,1351
<b>Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht (UESI)</b>							
<b>Gicht – gesamt</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – nicht-schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Hepatische Ereignisse (UESI)</b>							
<b>Hepatische Ereignisse – gesamt</b>							
107	2 (1,9)	55	0	2,778 [0,126; 61,175]	2,647 [0,134; 52,226]	0,019 [-0,007; 0,044]	0,3051
<b>Hepatische Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	2 (1,9)	55	0	2,778 [0,126; 61,175]	2,647 [0,134; 52,226]	0,019 [-0,007; 0,044]	0,3051



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

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Hepatische Ereignisse – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Hepatische Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie (UESI)							
<b>Hypoglykämie – gesamt</b>							
107	1 (0,9)	55	0	1,706 [0,065; 44,655]	1,667 [0,072; 38,420]	0,010 [-0,009; 0,028]	0,4631
<b>Hypoglykämie – nicht-schwer</b>							
107	1 (0,9)	55	0	1,706 [0,065; 44,655]	1,667 [0,072; 38,420]	0,010 [-0,009; 0,028]	0,4631
<b>Hypoglykämie – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Hypoglykämie – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatinkinase erhöht (UESI)							
<b>Kreatinkinase erhöht – gesamt</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Kreatinkinase erhöht – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Kreatinkinase erhöht – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose (UESI)							
<b>Metabolische Azidose – gesamt</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – nicht-schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Muskuläre Ereignisse (UESI)							
<b>Muskuläre Ereignisse – gesamt</b>							
107	6 (5,6)	55	3 (5,5)	0,964 [0,246; 3,779]	0,958 [0,273; 3,358]	0,003 [-0,071; 0,076]	0,9476
<b>Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	6 (5,6)	55	3 (5,5)	0,964 [0,246; 3,779]	0,958 [0,273; 3,358]	0,003 [-0,071; 0,076]	0,9476
<b>Muskuläre Ereignisse – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Muskuläre Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neurokognitive/neurologische Ereignisse (UESI)							
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Renale Ereignisse (UESI)							
<b>Renale Ereignisse – gesamt</b>							
107	4 (3,7)	55	0	2,867 [0,321; 25,640]	2,712 [0,331; 22,243]	0,038 [0,002; 0,074]	0,1419
<b>Renale Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	4 (3,7)	55	0	2,867 [0,321; 25,640]	2,712 [0,331; 22,243]	0,038 [0,002; 0,074]	0,1419
<b>Renale Ereignisse – schwer</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Renale Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	55	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<p>ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschte Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p> <p><sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.</p> <p><sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.</p> <p><sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).</p>							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergab sich für keines der betrachteten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Placebo-Gruppe. Die in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen UESI Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung), hepatische Ereignisse, Hypoglykämie, muskuläre Ereignisse und renale Ereignisse waren alle vom Schweregrad nicht-schwer. UESI vom Schweregrad schwer oder schwerwiegend ereigneten sich in beiden Behandlungsgruppen nicht.

### Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der für den Endpunkt „Sicherheit“ dargestellten Ergebnisse wurden die Analysen zusätzlich ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Für die Ergebnisse der Analysen ohne Stratifizierung siehe Anhang 4-G. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo****Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien**

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Jegliche UE</b>							
107	63 (58,9)	109	58 (53,2)	1,279 [0,740; 2,210]	1,081 [0,856; 1,364]	0,060 [-0,071; 0,191]	0,3754
<b>Milde UE</b>							
107	31 (29,0)	109	35 (32,1)	0,864 [0,478; 1,562]	0,915 [0,602; 1,391]	-0,032 [-0,155; 0,092]	0,6161
<b>Moderate UE</b>							
107	23 (21,5)	109	14 (12,8)	1,869 [0,882; 3,957]	1,681 [0,903; 3,127]	0,089 [-0,011; 0,189]	0,0801
<b>Schwere UE</b>							
107	9 (8,4)	109	9 (8,3)	1,154 [0,403; 3,306]	1,165 [0,467; 2,906]	0,002 [-0,070; 0,074]	0,9508
<b>Schwerwiegende UE</b>							
107	8 (7,5)	109	10 (9,2)	0,809 [0,291; 2,245]	0,843 [0,352; 2,018]	-0,016 [-0,087; 0,055]	0,6678
<b>UE mit Todesfolge</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>							
107	7 (6,5)	109	10 (9,2)	0,754 [0,267; 2,124]	0,775 [0,306; 1,964]	-0,024 [-0,095; 0,047]	0,5063

ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignisse.

<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.

<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.

<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigte die Analyse der Hauptkategorien unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit jeglichen UE, milden UE, moderaten UE, schweren UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Placebo-Gruppe. UE mit Todesfolge ereigneten sich in beiden Behandlungsgruppen nicht.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	11 (10,3)	109	8 (7,3)	1,421 [0,512; 3,945]	1,342 [0,540; 3,337]	0,031 [-0,044; 0,106]	0,4195
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	27 (25,2)	109	16 (14,7)	1,936 [0,967; 3,877]	1,681 [0,959; 2,946]	0,106 [0,000; 0,212]	0,0529
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	13 (12,1)	109	18 (16,5)	0,712 [0,321; 1,579]	0,766 [0,396; 1,481]	-0,042 [-0,134; 0,050]	0,3759
Untersuchungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	14 (13,1)	109	9 (8,3)	1,409 [0,538; 3,686]	1,333 [0,563; 3,155]	0,048 [-0,034; 0,131]	0,2523
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignisse.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ereigneten sich UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, UE des MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UE der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen und UE der MedDRA-SOC Untersuchungen (SOC) mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm. Für keines dieser UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Ezetimib-Gruppe.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	11 (10,3)	109	8 (7,3)	1,421 [0,512; 3,945]	1,342 [0,540; 3,337]	0,031 [-0,044; 0,106]	0,4195
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	27 (25,2)	109	16 (14,7)	1,936 [0,967; 3,877]	1,681 [0,959; 2,946]	0,106 [0,000; 0,212]	0,0529
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	13 (12,1)	109	18 (16,5)	0,712 [0,321; 1,579]	0,766 [0,396; 1,481]	-0,042 [-0,134; 0,050]	0,3759
Untersuchungen (SOC)							
<b>SOC gesamt</b>							
107	14 (13,1)	109	9 (8,3)	1,409 [0,538; 3,686]	1,333 [0,563; 3,155]	0,048 [-0,034; 0,131]	0,2523
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ereigneten sich UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, UE des MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UE der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen und UE der MedDRA-SOC Untersuchungen (SOC) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm. Für keines dieser UE nach MedDRA-SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Ezetimib-Gruppe.

***Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm***

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Ezetimib aufgetreten.

**Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Ezetimib aufgetreten.



**Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Ezetimib aufgetreten.

**Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
SOC: keine							
<b>PT: keine</b>							
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschte Ereignis.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 sind keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib oder Ezetimib aufgetreten.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT***

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b>		<b>Ezetimib</b>	
<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	2 (1,9)	109	1 (0,9)
<b>Asthenie (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Ermüdung (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Chronische respiratorische Insuffizienz (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Urtikaria (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Nierenarterienverschluss (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	2 (1,9)	109	2 (1,8)
<b>Abdominalschmerz (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Gastrointestinale Schmerzen (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0

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

<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b>		<b>Ezetimib</b>	
<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Obstipation (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Orale Beschwerden (PT)</b>			
107	2 (1,9)	109	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	109	1 (0,9)
<b>Geschmacksstörung (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Lethargie (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
Herzerkrankungen (SOC)			
<b>SOC gesamt</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Akuter Myokardinfarkt (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Agitiertheit (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	109	2 (1,8)
<b>Muskuloskeletale Beschwerden (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Myalgie (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Schmerz in einer Extremität (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Hypoglykämie (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0

<b>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b>		<b>Ezetimib</b>	
<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Gelenksluxation (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Handgelenksfraktur (PT)</b>			
107	0	109	1 (0,9)
<b>Untersuchungen (SOC)</b>			
<b>SOC gesamt</b>			
107	1 (0,9)	109	0
<b>Glukose im Blut erhöht (PT)</b>			
107	1 (0,9)	109	0
MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschte Ereignis. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.			

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 führten UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und UE der MedDRA-SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib mit jeweils 1,9 % der Patienten am häufigsten zum Behandlungsabbruch. In der Ezetimib-Gruppe hatten UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und UE der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen mit jeweils 1,8 % am häufigsten den Behandlungsabbruch zur Folge.

**Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der RCT 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) (UESI)</b>							
<b>Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – gesamt</b>							
107	4 (3,7)	109	2 (1,8)	1,811 [0,353; 9,279]	1,774 [0,370; 8,508]	0,019 [-0,025; 0,062]	0,3983
<b>Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer</b>							
107	4 (3,7)	109	2 (1,8)	1,811 [0,353; 9,279]	1,774 [0,370; 8,508]	0,019 [-0,025; 0,062]	0,3983
<b>Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht (UESI)</b>							
<b>Gicht – gesamt</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – nicht-schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Gicht – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Hepatische Ereignisse (UESI)</b>							
<b>Hepatische Ereignisse – gesamt</b>							
107	2 (1,9)	109	0	5,794 [0,268; 125,25]	5,441 [0,271; 109,34]	0,019 [-0,007; 0,045]	0,1367
<b>Hepatische Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	2 (1,9)	109	0	5,794 [0,268; 125,25]	5,441 [0,271; 109,34]	0,019 [-0,007; 0,045]	0,1367
<b>Hepatische Ereignisse – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Hepatische Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie (UESI)							
<b>Hypoglykämie – gesamt</b>							
107	1 (0,9)	109	0	3,118 [0,121; 80,121]	3,000 [0,128; 70,418]	0,009 [-0,009; 0,027]	0,3173
<b>Hypoglykämie – nicht-schwer</b>							
107	1 (0,9)	109	0	3,118 [0,121; 80,121]	3,000 [0,128; 70,418]	0,009 [-0,009; 0,027]	0,3173
<b>Hypoglykämie – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Hypoglykämie – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatinkinase erhöht (UESI)							
<b>Kreatinkinase erhöht – gesamt</b>							
107	0	109	2 (1,8)	0,185 [0,008; 4,046]	0,200 [0,010; 3,974]	-0,019 [-0,044; 0,007]	0,1532
<b>Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer</b>							
107	0	109	2 (1,8)	0,185 [0,008; 4,046]	0,200 [0,010; 3,974]	-0,019 [-0,044; 0,007]	0,1532
<b>Kreatinkinase erhöht – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Kreatinkinase erhöht – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose (UESI)							
<b>Metabolische Azidose – gesamt</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – nicht-schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Metabolische Azidose – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Muskuläre Ereignisse (UESI)							
<b>Muskuläre Ereignisse – gesamt</b>							
107	6 (5,6)	109	7 (6,4)	0,869 [0,279; 2,711]	0,868 [0,307; 2,455]	-0,007 [-0,069; 0,056]	0,8361
<b>Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	6 (5,6)	109	7 (6,4)	0,869 [0,279; 2,711]	0,868 [0,307; 2,455]	-0,007 [-0,069; 0,056]	0,8361
<b>Muskuläre Ereignisse – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Muskuläre Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neurokognitive/neurologische Ereignisse (UESI)							
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Neurokognitive/neurologische Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Renale Ereignisse (UESI)							
<b>Renale Ereignisse – gesamt</b>							
107	4 (3,7)	109	0	5,598 [0,634; 49,406]	5,215 [0,627; 43,345]	0,038 [0,002; 0,074]	0,0392
<b>Renale Ereignisse – nicht-schwer</b>							
107	4 (3,7)	109	0	5,598 [0,634; 49,406]	5,215 [0,627; 43,345]	0,038 [0,002; 0,074]	0,0392
<b>Renale Ereignisse – schwer</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Renale Ereignisse – schwerwiegend</b>							
107	0	109	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.



Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschte Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.							
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.							
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).							

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergab sich für keines der betrachteten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Ezetimib-Gruppe, da das 95%-KI des entsprechenden RR in jedem Fall den Wert von 1 überdeckt. Die in mindestens einem der beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen UESI Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung), hepatische Ereignisse, Hypoglykämie, muskuläre Ereignisse, Kreatinkinase erhöht und renale Ereignisse waren alle vom Schweregrad nicht-schwer. UESI vom Schweregrad schwer oder schwerwiegend ereigneten sich in beiden Behandlungsgruppen nicht.

### Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der für den Endpunkt „Sicherheit“ dargestellten Ergebnisse wurden die Analysen zusätzlich ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Für die Ergebnisse der Analysen ohne Stratifizierung siehe Anhang 4-G. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

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

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da mit der 1002FDC-053 nur eine Studie ergänzend dargestellt wird.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.<sup>1</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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Die Analyse der Subgruppen erfolgt für den Endpunkt „Morbidität: LDL-C“ und für den Endpunkt „Sicherheit“. Da für die Endpunkte „Mortalität“ keine separaten Ergebnisse berichtet werden und für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ keine Daten vorliegen, wurden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt])

Effektmodifikator	Morbidität: LDL-C	Sicherheit
<b>Geschlecht</b>		
Männlich vs. weiblich	●	●
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	●	●
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>		
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	●	●
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>		
Hohe Statin-Dosis vs. andere	●	●
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	○	○
<b>Ethnie</b>		
Weiß vs. Nicht-Weiß	●	●
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>		
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	●	○
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>		
Ja vs. nein	●	●
<b>Body-Mass-Index</b>		
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	●	●
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.		
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.		

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT

Im Folgenden werden für den Endpunkt „Morbidität: LDL-C“ zum einen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo und zum anderen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib berichtet.

*Stellen Sie anschließend 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.*

#### Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo

Tabelle 4-53 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Morbidität: LDL-C“ Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,9041
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,8347
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,0641
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,4232
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,0519
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,7355
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,4353
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,6784
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,6232
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

Tabelle 4-54 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ Anteil der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl zu Woche 12</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,2762
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,1416
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,3967
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,3080
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,4052
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,6448
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	n.b.
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,2643
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	n.b.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n.b., nicht berechenbar.	

**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib**

Tabelle 4-55 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,9275
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	<b>0,0458</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,3205
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,5825
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,3363
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,9172
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,6914
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,5785
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,1832
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

Tabelle 4-56 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ Anteil der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl zu Woche 12</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	<b>0,0033</b>
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2030
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,1574
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,0575
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	<b>0,0429</b>
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,5782
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,1170
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,4943
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,4876
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

*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.*

### **Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo**

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 wurde bei dem Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo weder für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ noch für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ eine statistisch signifikante Interaktion für eine der analysierten Subgruppen belegt. Es besteht somit in keiner der Subgruppenanalysen eine relevante Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale.

Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

### **Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib**

Im Folgenden werden für die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib dargestellt, für die aufgrund eines statistisch signifikanten Interaktionsterms ( $p < 0,05$ ) eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal möglich ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm sind in Anhang 4-G dargestellt.



Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib			Ezetimib			Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	SMD [95-%-KI]
<b>Alter</b>								
< 65 Jahre	58	155,34 (41,673)	-28,86 (3,135)	48	154,75 (44,371)	-25,63 (3,071)	-3,23 [-11,84; 5,39] 0,4629	-0,14 [-0,53; 0,24]
≥ 65 Jahre	50	148,16 (35,363)	-33,50 (4,056)	61	141,70 (32,873)	-17,36 (2,719)	-16,14 [-25,86; -6,41] 0,0014	-0,64 [-1,03; -0,26]

ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS-MW, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD, Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (standard deviation); SE, Standardfehler (standard error); SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>1</sup> p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Fehlende LDL-C-Werte wurden mittels multipler Imputation unter Verwendung eines Pattern-Mixture-Modells (PMM) zur Erfassung der Behandlungssadhärenz imputiert. Baseline ist definiert als der Mittelwert des Screening-Werts und des Prädosierungswerts an Tag 1/Woche 0.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergaben sich für den Vergleich zwischen Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib in den Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). In der Gesamtpopulation besteht ein signifikanter Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

Die Subgruppenanalysen nach Alter zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre (p = 0,0014), mit einer LS-MWD zwischen den beiden Gruppen von -16,14 % (95-%-KI: [-25,86; -6,41]). Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,64 (95-%-KI: [-1,03; -0,26]) zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ergab sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (LS-MWD = -3,23 %, 95-%-KI: [-11,84; 5,39], p = 0,4629; SMD = -0,14, 95-%-KI: [-0,53; 0,24]). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter nicht als relevant eingestuft wird.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib) aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95%-KI]	RR <sup>1</sup> [95%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
<b>Geschlecht</b>								
Männlich	50	12 (24,0)	52	9 (17,3)	1,613 [0,562; 4,628]	1,315 [0,645; 2,679]	0,083 [-0,067; 0,233]	0,2824
Weiblich	58	17 (29,3)	57	1 (1,8)	9,732 [2,429; 38,990]	6,865 [1,936; 24,342]	0,270 [0,149; 0,392]	<0,0001
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>								
Hohe Dosis	42	12 (28,6)	39	7 (17,9)	1,843 [0,619; 5,488]	1,530 [0,682; 3,431]	0,106 [-0,073; 0,284]	0,2586
Sonstige Dosis	33	10 (30,3)	38	3 (7,9)	5,090 [1,283; 20,184]	3,369 [1,137; 9,987]	0,226 [0,054; 0,397]	0,0117
Kein Statin	33	7 (21,2)	32	0	9,691 [1,138; 82,522]	7,705 [1,016; 58,437]	0,211 [0,072; 0,350]	0,0069
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.								
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).								

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergaben sich für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib in den Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12“ Hinweise auf potentielle Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) und Statin-Dosis zu Baseline (Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin). In der Gesamtpopulation besteht ein signifikanter Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in der Subgruppe der weiblichen Patienten ( $p < 0,0001$ ), mit einer OR von 9,732 (95%-KI: [2,429; 38,990]) und einem RR von 6,865 (95%-KI: [1,936; 24,342]). In der Subgruppe der männlichen Patienten ergab sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (OR = 1,613, 95%-KI: [0,562; 4,628]; RR = 1,315, 95%-KI: [0,645; 2,679];  $p = 0,2824$ ). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht als relevant eingestuft wird.

Die Subgruppenanalysen nach Statin-Dosis zu Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib in den Subgruppen der Patienten mit sonstiger Statin-Dosis und ohne Statin (sonstige Statin-Dosis: OR = 5,090, 95%-KI: [1,283; 20,184], RR = 3,369, 95%-KI: [1,137; 9,987],  $p = 0,0117$ ; kein Statin: OR = 9,691, 95%-KI: [1,138; 82,522], RR = 7,705, 95%-KI: [1,016; 58,437];  $p = 0,0069$ ), in der Subgruppe der Patienten mit hoher Statin-Dosis ergab sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (OR = 1,843, 95%-KI: [0,619; 5,488]; RR = 1,530, 95%-KI: [0,682; 3,431];  $p = 0,2586$ ). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Statin-Dosis zu Baseline nicht als relevant eingestuft wird.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit – RCT

Im Folgenden werden für den Endpunkt „Sicherheit“ zum einen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib und Placebo und zum anderen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib und Ezetimib berichtet.

*Stellen Sie anschließend 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.*

#### Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo

##### *Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien*

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Die Ergebnisse folgender Hauptkategorien werden berichtet:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-59)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-60)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-61)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Tabelle 4-62)

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge ereigneten sich in der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 nicht. Entsprechende Subgruppenanalysen entfallen daher.

Tabelle 4-59 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,6725
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,5216
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,6280
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,8089
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,4681
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,6635
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,4718
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,8526
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,4053
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

Tabelle 4-60 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwere unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Schwere unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,2286
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,3487
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,4985
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,1018
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,1252
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,4062
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,1492
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,3002
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	n.b.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n.b., nicht berechenbar.	

Tabelle 4-61 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,2598
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,4299
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,6234
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,0611
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	n.b.
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,4638
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2850
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,3561
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	n.b.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n.b., nicht berechenbar.	

Tabelle 4-62 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,8132
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,6423
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,2863
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	<b>0,0138</b>
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	<b>0,0484</b>
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,5734
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,0863
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,8303
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,4293
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	



Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für folgende Operationalisierungen des Endpunktes „Sicherheit“ dargestellt:

- Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm (Tabelle 4-63)
- Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm (Tabelle 4-64)

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm, sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm, ereigneten sich in der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 nicht. Entsprechende Subgruppenanalysen entfallen daher.

In der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergab sich für keines der betrachteten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Placebo-Gruppe. Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Es werden im Folgenden nur dann Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen dargestellt, wenn für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, beurteilt anhand des zweiseitigen p-Wertes des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant verschieden war, sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-63 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,2463
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,1891
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,2898
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,6753
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,3836
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,5498
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5242
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,4434
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	n.b.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,4769
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,3016
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,4201

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,8232
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,1671
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,1674
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,3552
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,4201
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,8539
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n-b., nicht berechenbar.	

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise auf potentielle Effektmodifikationen.

**Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm**

Tabelle 4-64 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,2463
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. $\geq 65$ Jahre	0,1891
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,2898
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,6753
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,3836
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,5498
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. $\geq 130$ mg/dl bis < 160 mg/dl vs. $\geq 160$ mg/dl	0,5242
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,4434
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	n.b.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,4769
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. $\geq 65$ Jahre	0,3016
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,4201

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei $\geq 10$ Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,8232
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,1671
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,1674
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. $\geq 130$ mg/dl bis < 160 mg/dl vs. $\geq 160$ mg/dl	0,3552
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,4201
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0,8539
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n-b., nicht berechenbar.	

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise auf potentielle Effektmodifikationen.

**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib*****Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien***

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Die Ergebnisse folgender Hauptkategorien werden berichtet:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-65)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-66)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-67)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Tabelle 4-68)

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge ereigneten sich in der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 nicht. Entsprechende Subgruppenanalysen entfallen daher.

Tabelle 4-65 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,8508
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,1615
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,1608
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,9463
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,9779
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,5983
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5310

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Jegliche unerwünschte Ereignisse
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,8539
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,1773
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

Tabelle 4-66 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwere unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Schwere unerwünschte Ereignisse
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,1478
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2780
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,0855
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,0628
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,1751
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,4654
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,8486
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,6118
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,4540
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

Tabelle 4-67 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,1599
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,1059
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,2002
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	<b>0,0382</b>
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,0651
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,2374
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,9560
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,6118
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,9362
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	



Tabelle 4-68 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ (1002FDC-053 [ergänzend dargestellt]; Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib vs. Ezetimib)

<b>Effektmodifikator</b>	<b>Interaktions-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“</b> Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten
<b>Geschlecht</b>	
Männlich vs. weiblich	0,6406
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,0627
<b>Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline</b>	
ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren	0,8939
<b>Statin-Dosis zu Baseline</b>	
Hohe Statin-Dosis vs. andere	0,6662
Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin	0,8950
<b>Ethnie</b>	
Weiß vs. Nicht-Weiß	0,9564
<b>LDL-C-Kategorie zu Baseline</b>	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5894
<b>Diabetes-Vorgeschichte</b>	
Ja vs. nein	0,8683
<b>Body-Mass-Index</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup> vs. 25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,1553
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.	

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergab sich in der Gesamtpopulation weder für UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm noch für UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm, ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Ezetimib-Gruppe. Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm, sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei  $\geq 10$  Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm, ereigneten sich in der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 nicht. Entsprechende Subgruppenanalysen entfallen daher.

In der Gesamtpopulation der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ergaben sich bei dem Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib für das UESI renale Ereignisse zweiseitige p-Werte des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests  $< 0,05$ , zum einen für renale Ereignisse gesamt und zum anderen für den Schweregrad nicht-schwer. Die Anzahl der betroffenen Patienten liegt in beiden Fällen unter 10, weshalb die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Anhang 4-G dargestellt sind. Bei allen anderen betrachteten UESI besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Gruppe der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und der Ezetimib-Gruppe. Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die ergänzend dargestellte Studie 1002FDC-053 dargestellt, für die aufgrund eines statistisch signifikanten Interaktionsterms ( $p < 0,05$ ) eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal möglich ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo*****Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien***

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo)

Subgruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib		Placebo		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
UE, die zum Behandlungsabbruch führten								
<b>Statin-Dosis zu Baseline I</b>								
Hohe Statin-Dosis	42	1 (2,4)	21	2 (9,5)	0,240 [0,020; 2,916]	0,269 [0,027; 2,715]	-0,068 [-0,200; 0,064]	0,2378
Andere	65	6 (9,2)	34	0	3,959 [0,463; 33,859]	3,645 [0,462; 28,770]	0,092 [0,022; 0,162]	0,0702
<b>Statin-Dosis zu Baseline II</b>								
Hohe Dosis	42	1 (2,4)	21	2 (9,5)	0,240 [0,020; 2,916]	0,269 [0,027; 2,715]	-0,068 [-0,200; 0,064]	0,2378
Sonstige Dosis	32	3 (9,4)	20	0	2,743 [0,283; 26,615]	2,537 [0,300; 21,489]	0,093 [-0,008; 0,193]	0,1692
Kein Statin	33	3 (9,1)	14	0	1,907 [0,193; 18,788]	1,800 [0,216; 15,022]	0,092 [-0,007; 0,190]	0,2493
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Placebo.								
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).								

In den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **UE, die zum Behandlungsabbruch führten**, des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo statistisch signifikante Interaktionen für die Subgruppen Statin-Dosis zu Baseline I (Hohe Statin-Dosis vs. andere) und Statin-Dosis zu Baseline II (Hohe Dosis vs. sonstige Dosis vs. kein Statin). In all diesen Subgruppen waren die

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht statistisch signifikant. Sie entsprechen daher dem Ergebnis für die Gesamtpopulation. Es ereigneten sich insgesamt nur wenige Ereignisse, sodass die Aussagekraft der Analyse limitiert ist.

### Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib

#### *Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien*

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der ergänzend dargestellten RCT 1002FDC-053 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib)

Subgruppe	Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib		Ezetimib		Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR <sup>1</sup> [95-%-KI]	RR <sup>1</sup> [95-%-KI]	ARR <sup>2</sup> [95-%-KI]	p-Wert <sup>3</sup>
Schwerwiegende UE								
Statin-Dosis zu Baseline								
Hohe Statin-Dosis	42	7 (16,7)	39	4 (10,3)	1,671 [0,458; 6,097]	1,505 [0,517; 4,381]	0,063 [-0,080; 0,207]	0,3959
Andere	65	1 (1,5)	70	6 (8,6)	0,167 [0,019; 1,464]	0,192 [0,024; 1,513]	-0,067 [-0,137; 0,004]	0,0741
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
<sup>1</sup> Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
<sup>2</sup> ARR = Absolutes Risiko Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib – absolutes Risiko Ezetimib.								
<sup>3</sup> Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [ASCVD und/oder HeFH vs. mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren] und Statin-Dosis zu Baseline [hohe Dosis vs. andere]).								

In den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **Schwerwiegende UE** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib eine statistisch signifikante Interaktion für die Subgruppe Statin-Dosis zu Baseline (Hohe Statin-Dosis vs. andere). In den entsprechenden Subgruppen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht statistisch signifikant. Sie entsprechen daher dem Ergebnis für die Gesamtpopulation. Es ereigneten sich insgesamt nur wenige Ereignisse, sodass die Aussagekraft der Analyse limitiert ist.

#### 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).

Tabelle 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Quellen
1002FDC-053 (ergänzend dargestellt)	Publikationen (Ballantyne <i>et al.</i> 2020) Klinischer Studienbericht (Esperion Therapeutics Inc. 2019) Studienregistereinträge (clinicaltrials.gov 2017; WHO-ICTRP 2017)

#### 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

**4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A)

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

Teilpopulation B

Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 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: 05.08.2020

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.1.2 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.*

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach Studien für indirekte Vergleiche für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation A wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 73 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-3 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie für indirekte Vergleiche identifiziert werden.



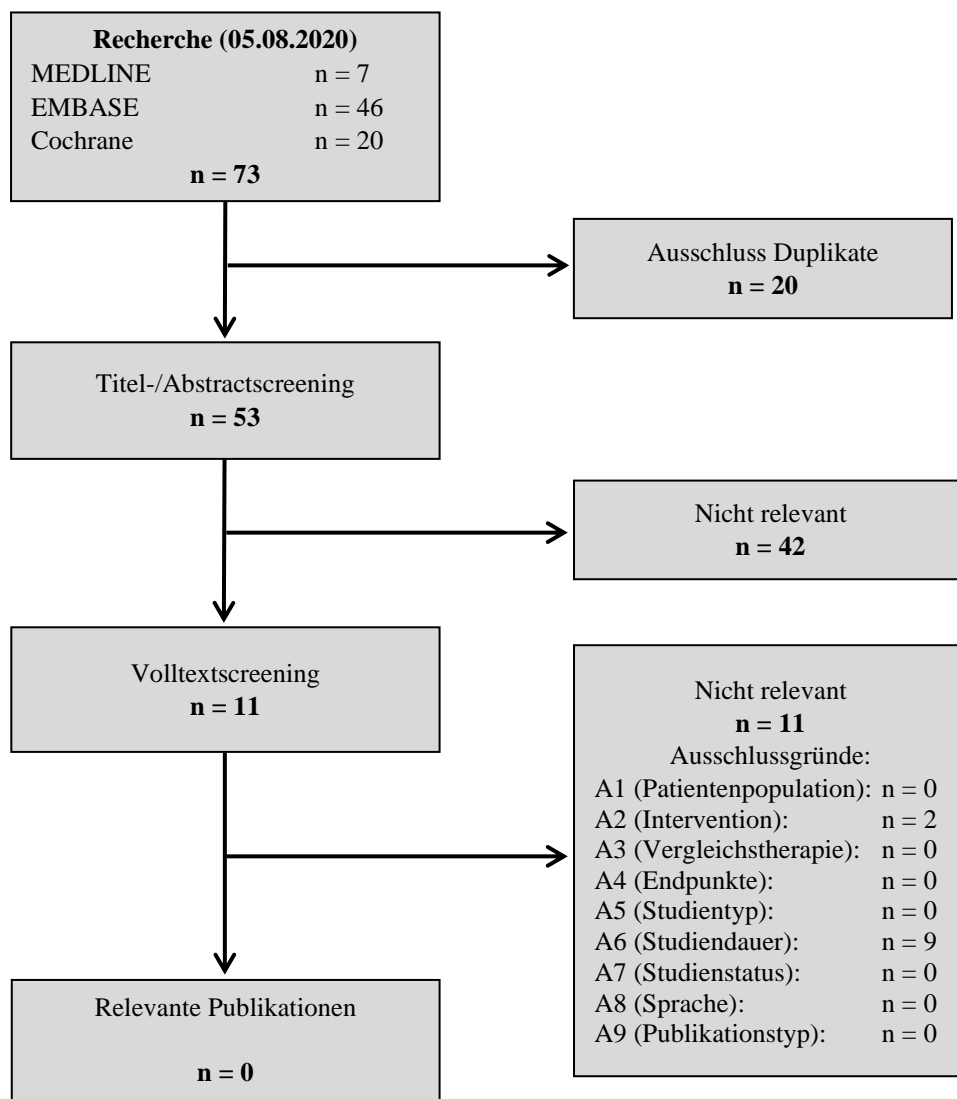


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A)

### Teilpopulation B

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation B wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 73 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-4 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

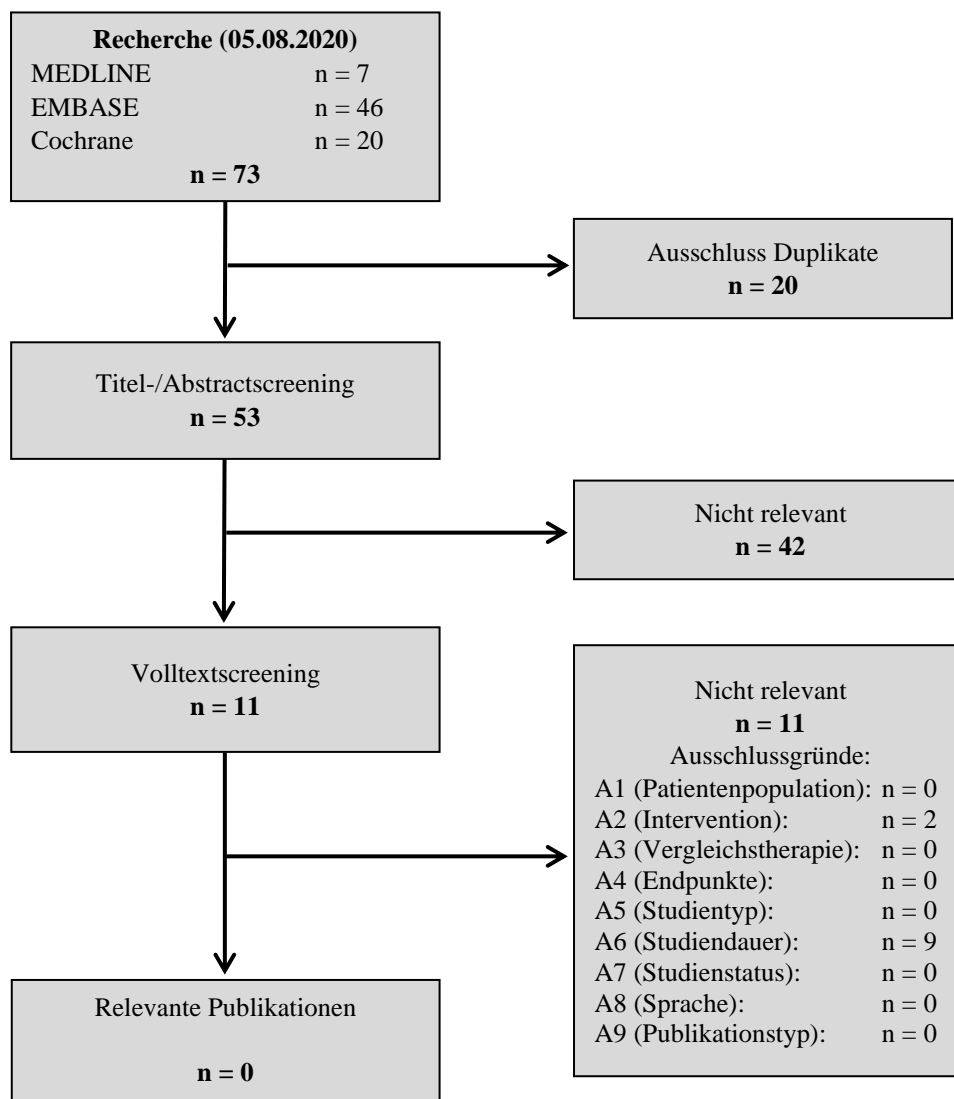


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

#### 4.3.2.1.1.3 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 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach Studien für indirekte Vergleiche für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

### Teilpopulation B

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in

Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 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.

Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 bilden den Stand der Studienregister am 05.08.2020 ab.

#### 4.3.2.1.1.4 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 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach Studien für indirekte Vergleiche für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-76: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Teilpopulation B

Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 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.*

Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 bilden den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 05.08.2020 ab.

#### 4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden wird der resultierende Studienpool der Studien für indirekte Vergleiche für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

Tabelle 4-78: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation A)

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])
Keine						
<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>						

Teilpopulation B

Tabelle 4-79: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

**4.3.2.1.2 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 4-80: 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: 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 4-82: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
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 4-84: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

##### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

##### Teilpopulation A

Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A)

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

Teilpopulation B

Tabelle 4-86: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 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: 05.08.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.1.2 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation A wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 163 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-5 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

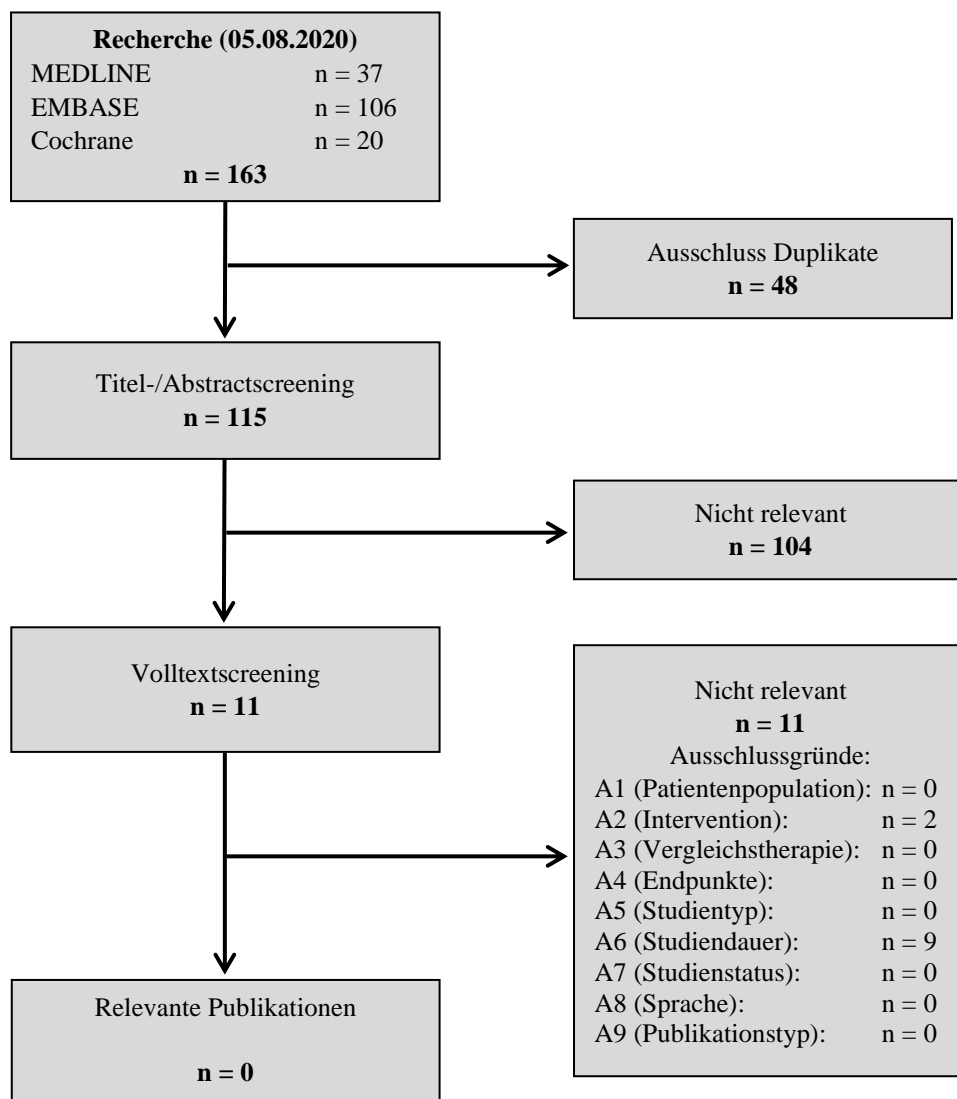


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation A)

### Teilpopulation B

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation B wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 163 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-6 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

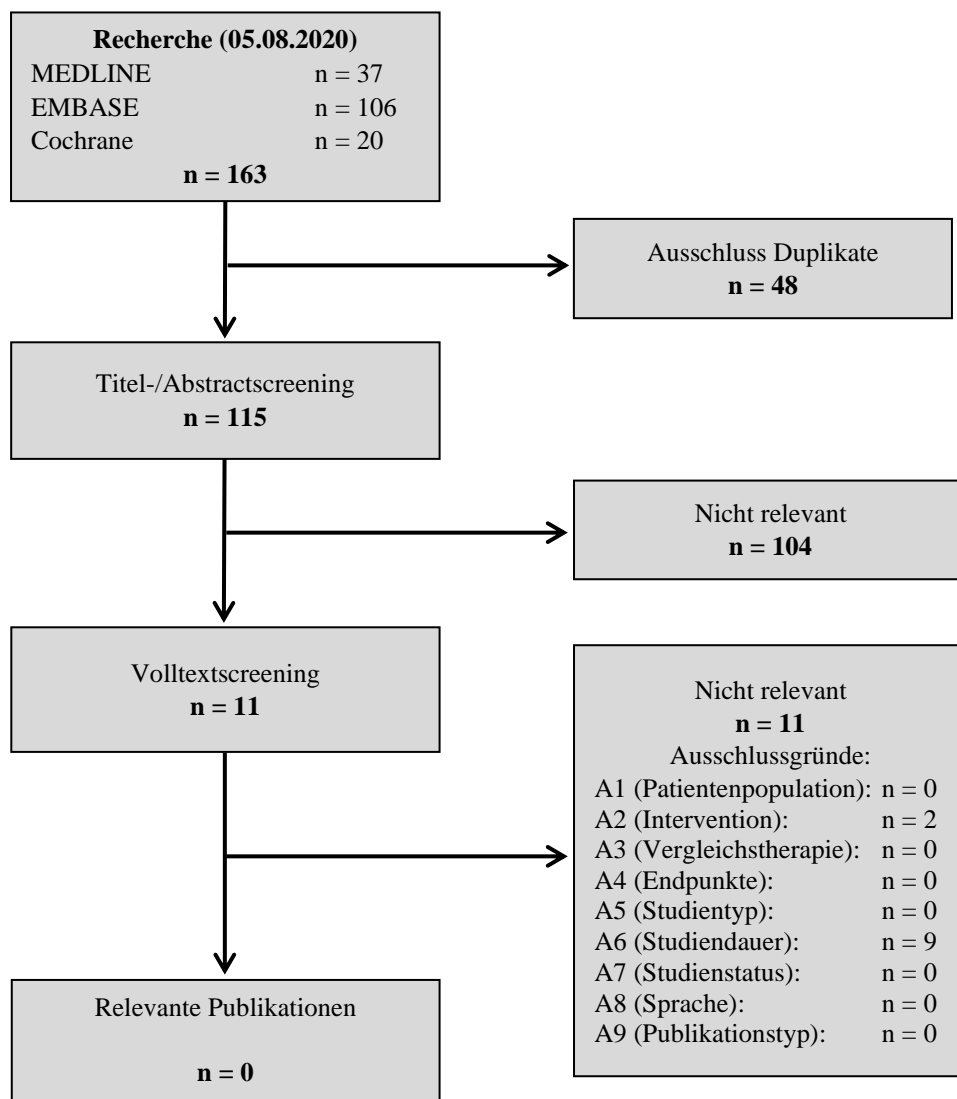


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation B)

#### 4.3.2.2.1.3 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 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A)

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)
Keine				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

### Teilpopulation B

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.



Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 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.

Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 bilden den Stand der Studienregister am 05.08.2020 ab.

#### 4.3.2.2.1.4 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 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Teilpopulation B

Tabelle 4-90: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 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.*

Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 05.08.2020 ab.

**4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden wird der resultierende Studienpool der nicht randomisierte vergleichende Studien für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-91: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation A)

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])
Keine						
<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>						

Teilpopulation B

Tabelle 4-92: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

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])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

**4.3.2.2.2 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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Unterlagen (Teilpopulation A)

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

Teilpopulation B

Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98 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: 05.08.2020

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*



*relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Unterlagen für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation A wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 163 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-7 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten weitere Unterlagen identifiziert werden.

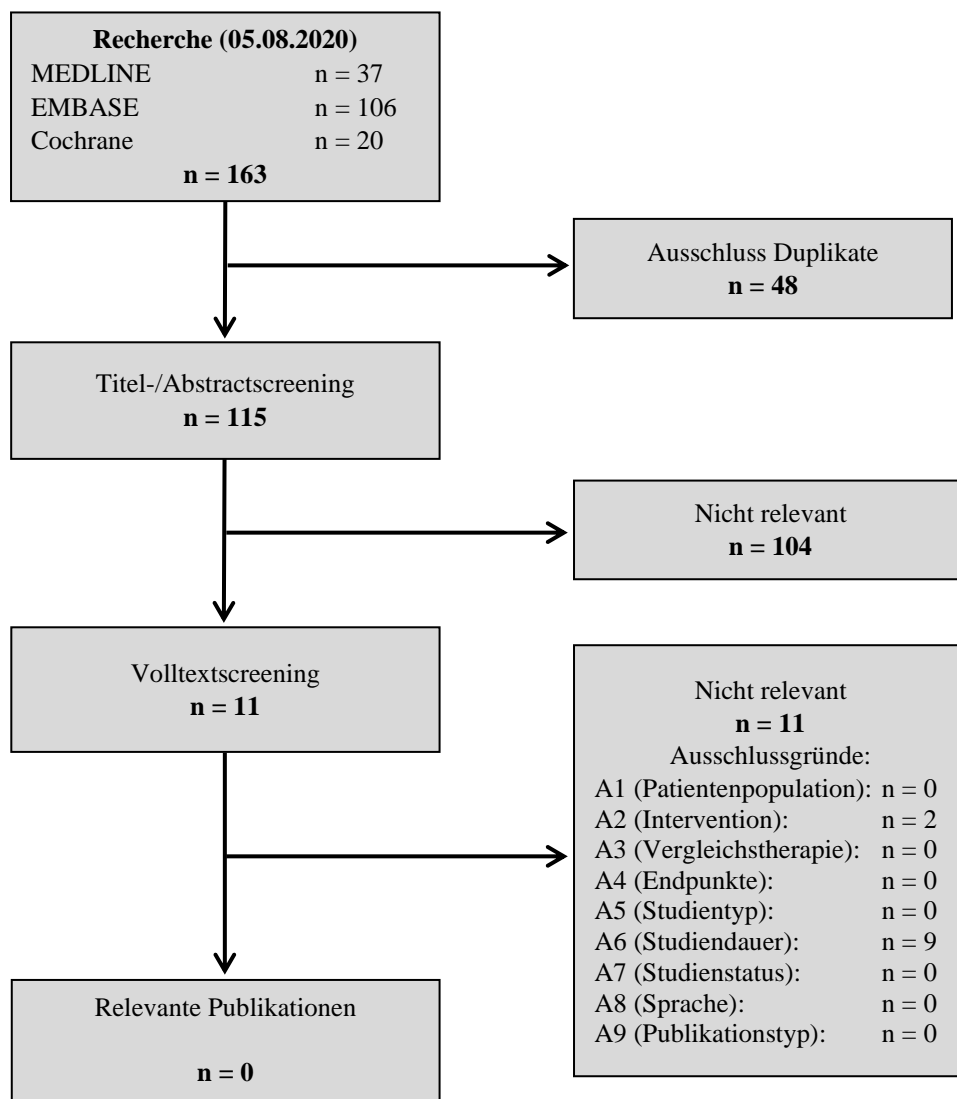


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation A)

### Teilpopulation B

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation B wurde zuletzt am 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 163 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 11 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-8 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten weitere Unterlagen identifiziert werden.

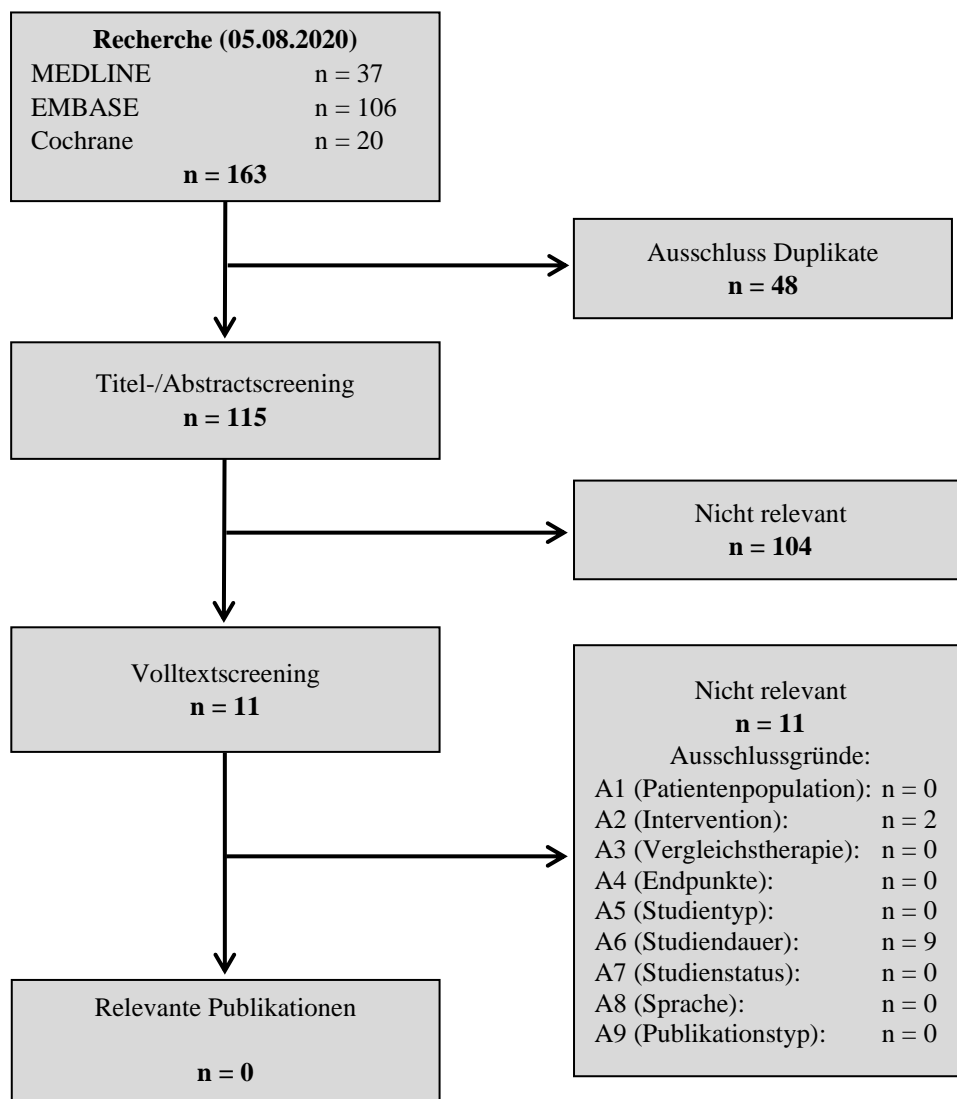


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation B)

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach weiteren Unterlagen für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

### Teilpopulation A

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Unterlagen (Teilpopulation A)

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)
Keine				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

### Teilpopulation B

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 21 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 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.

Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 bilden den Stand der Studienregister am 05.08.2020 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach weiteren Unterlagen für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation A)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Teilpopulation B

Tabelle 4-102: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Website des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 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.*

Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 bilden den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 05.08.2020 ab.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Unterlagen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden wird der resultierende Studienpool der weiteren Unterlagen für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

Tabelle 4-103: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation A)

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])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Teilpopulation B

Tabelle 4-104: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

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])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### Teilpopulation A

Für die Beantwortung der Fragestellung der Teilpopulation A zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, ist keine geeignete Evidenz verfügbar.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie 1002FDC-053 unter 4.3.1 ergänzend dargestellt, da sie einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib leisten. Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie und entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Das Verzerrungspotenzial der Studie 1002FDC-053 wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle dargestellten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

(siehe Anhang 4-F). Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Sie wurden adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse der Studie sind grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, insbesondere bezüglich Hintergrundbehandlung und Demografie, mit der Einschränkung, dass die Patienten entgegen der Anforderung der Fachinformation nicht mit Ezetimib vorbehandelt sein mussten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

### Teilpopulation B

Für die Beantwortung der Fragestellung der Teilpopulation B zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Evolocumab<sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, war keine geeignete Evidenz verfügbar.

#### **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*

---

<sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

- *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.*

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie sind Fettstoffwechselstörungen, bei denen durch eine erhöhte LDL-C-Konzentration im Blut ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Langanhaltend hohe LDL-C-Plasmakonzentrationen führen zu pathologischen Gefäßveränderungen und fördern die Bildung atherosklerotischer Plaques, die zunehmende Gefäßverengungen bis hin zu einem Gefäßverschluss zur Folge haben und in kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit resultieren können (Borén *et al.* 2020).

In Anbetracht der hohen Prävalenz von erhöhtem Gesamtcholesterin (WHO 2011) sowie des hohen Anteils (80 %) an Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die trotz intensivem Lipidmanagement mit den bestehenden oralen Therapieoptionen ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (Fox *et al.* 2018; Kotseva *et al.* 2019; Kuiper *et al.* 2017; Wong *et al.* 2016), besteht ein therapeutischer Bedarf an effektiven und komplementären oralen medikamentösen Therapieoptionen, um eine weitere LDL-C-Senkung zu erreichen.

Die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Es sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern zu beachten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

Aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Beratungsgespräch des G-BA vom 20.02.2020 zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), die separat betrachtet werden:

- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation A) und
- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation B).

### Teilpopulation A

Für diese Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor, in denen spezifisch diese Teilpopulation untersucht wurde.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie 1002FDC-053 ergänzend dargestellt, da sie einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib leisten. Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg im Vergleich zu Bempedoinsäure alleine, Ezetimib alleine und Placebo in erwachsenen Patienten mit dokumentierter ASCVD, HeFH und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die trotz des Erhalts einer maximal tolerierten Statin-Therapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen, untersucht. Die Intervention entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Die Einschlusskriterien der Studie spiegeln das Anwendungsgebiet der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib im deutschen Versorgungskontext jedoch nicht vollständig wider, da sie keine vorherige Behandlung mit Ezetimib voraussetzten. Die Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in der Studie erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland. Da die Studiendauer von 12 Wochen keine Langzeituntersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit gewährleistet, wird die Studie 1002FDC-053 ergänzend dargestellt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib ist eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Der Vergleichsarm Placebo in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, denn die Patienten setzten ihre zuvor nach Maßgabe des Arztes festgelegte Therapie mit dem maximal tolerierten Statin fort. Diese Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und anhand der vom Patienten berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 1002FDC-053 für die einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ergänzend zusammengefasst, zum einen für den Vergleich zwischen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Placebo und zum anderen für den Vergleich zwischen der

Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib und Ezetimib (siehe Tabelle 4-107). Der Placebo-Arm bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie ab, der Vergleich zu Ezetimib wird dargestellt, da die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung für Patienten indiziert ist, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib nicht erreichen. Um die Konsistenz der Therapieeffekte zu bewerten, wurden Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt. In diesen Analysen zeigten sich keine fazitrelevanten Einschränkungen.

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der 1002FDC-053 (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A)

Endpunkt	Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Placebo <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]	Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib vs. Ezetimib <sup>1</sup> Effektschätzer [95%-KI]
<b>Mortalität</b>		
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge		
<b>Morbidität</b>		
<b>LDL-C</b> Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12	SMD -1,16 95%-KI: [-1,51; -0,81] RR 5,877 95%-KI: [1,680; 20,558]	SMD -0,44 95%-KI: [-0,71; -0,17] RR 2,226 95%-KI: [1,165; 4,251]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Keine Daten verfügbar		
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>  Jegliche UE nach MedDRA-SOC & PT <sup>2</sup> <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	RR 1,328 95%-KI: [0,950; 1,857]  RR 3,661 95%-KI: [1,263; 10,615]	RR 1,081 95%-KI: [0,856; 1,364]
<b>Schwere UE</b>	RR 1,692 95%-KI: [0,393; 7,287]	RR 1,165 95%-KI: [0,467; 2,906]
<b>Schwerwiegende UE</b>	RR 1,910 95%-KI: [0,404; 9,028]	RR 0,843 95%-KI: [0,352; 2,018]
<b>UE mit Todesfolge</b>	Es traten keine Todesfälle auf.	Es traten keine Todesfälle auf.
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>	RR 1,492 95%-KI: [0,349; 6,370]	RR 0,775 95%-KI: [0,306; 1,964]
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)</b>	Keine statistisch signifikanten Unterschiede.	Keine statistisch signifikanten Unterschiede.
KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; RR, relatives Risiko; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.		
<sup>1</sup> Hintergrundtherapie maximal tolerierte Statine nach Maßgabe des Arztes.		
<sup>2</sup> Dargestellt sind Ergebnisse jeglicher UE nach MedDRA-SOC und -PT (aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bzw. mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation.		

**Mortalität**

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 ereigneten sich keine Todesfälle.

**Morbidität**

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 zeigen statistisch hochsignifikante Vorteile zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib im Endpunkt „LDL-C“, sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Ezetimib.

Mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib erreichten die Patienten eine durchschnittliche Reduktion des LDL-C um 31,48 % innerhalb von 12 Wochen, während diese Reduktion mit Placebo nur 2,47 % und mit Ezetimib 21,01 % betrug (siehe Tabelle 4-24 und Tabelle 4-27). Die SMD nach Hedges' g beträgt  $-1,16$  (95%-KI:  $[-1,51; -0,81]$ ) für den Vergleich mit Placebo und  $-0,44$  (95%-KI:  $[-0,71; -0,17]$ ) für den Vergleich mit Ezetimib, jeweils zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

Auch beim Anteil der Patienten mit LDL-C  $< 70$  mg/dl zu Woche 12 ergeben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Ezetimib. Mit Placebo erreichte nur ein Patient einen LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl, mit Ezetimib wurde das LDL-C-Ziel von 90,8 % der Patienten nicht erreicht (siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-29). Daher umfasst die Ezetimib-Behandlungsgruppe in der überwiegenden Mehrheit Patienten, die dem Anwendungsgebiet der Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib gemäß Fachinformation entsprechen. Mit der Fixkombination Bempedoinsäure/ Ezetimib erreichten 26,9 % der Patienten zu Woche 12 das LDL-C-Ziel  $< 70$  mg/dl. Das RR beträgt 5,877 (95%-KI:  $[1,680; 20,558]$ ) für den Vergleich mit Placebo und 2,226 (95%-KI:  $[1,165; 4,251]$ ) für den Vergleich mit Ezetimib, jeweils zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

**Sicherheit**

In der Domäne Sicherheit ergaben sich in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 weder in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse noch für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, weder gegenüber Placebo noch gegenüber Ezetimib. Diese Ergebnisse unterstützen das günstige Sicherheitsprofil der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib.

## Fazit

In der Gesamtschau (siehe Tabelle 4-107) zeigen sich in der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 in der Morbidität deutliche positive Effekte zugunsten der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, sowohl im Vergleich zum Placebo als auch im Vergleich zu Ezetimib. Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen. Die Senkung des LDL-C ist im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie patientenrelevant, da das LDL-C mit dem kardiovaskulären Risiko in kausalem Zusammenhang steht und kardiovaskuläre Ereignisse die Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten verringern.

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht darstellbar, da keine geeignete Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegt. Die Studie 1002FDC-053, auf deren Basis die Zulassung erteilt wurde, umfasste eine Behandlungsdauer von lediglich 12 Wochen, damit ist eine Beurteilung von Langzeiteffekten nicht gewährleistet. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie 1002FDC-053 darauf hin, dass ein Zusatznutzen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation bestehen könnte. In der Regel stellt sich innerhalb weniger Wochen ein stabiler LDL-C-Wert ein; die europäische ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt eine Lipid-Messung nach sechs bis acht Wochen nach Beginn der LMT-Behandlung (Mach *et al.* 2020). Eine Behandlungsdauer von 12 Wochen reicht daher aus, um Effekte bezüglich LDL-C adäquat zu erfassen.

Die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bewirkt eine stärkere prozentuale Senkung des LDL-C, nicht nur gegenüber Placebo, also Patienten, die zusätzlich zu ihrer unzureichenden maximal tolerierten Statin-Therapie keine weitere aktive Therapie erhalten, sondern auch gegenüber Ezetimib. Gemäß Zulassung ist die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib insbesondere für Patienten angezeigt, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib (ggf. zusätzlich zu einem Statin) nicht erreichen. Gemäß der Studie 1002FDC-053 bewirkt die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib bereits innerhalb von 12 Wochen eine Reduktion des LDL-C um durchschnittlich über 30 % und ist der Behandlung mit Ezetimib signifikant überlegen. Dies bedeutet einen therapeutisch bedeutsamen Vorteil für Patienten, die mit Ezetimib alleine keine ausreichende Senkung des LDL-C erreichen. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die limitierte wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

## Teilpopulation B

Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar, da keine geeignete Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegt.



#### 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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation A)	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation B)	Zusatznutzen nicht belegt

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>1</sup>, Molenberghs 2010<sup>2</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>3</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>4</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:

<sup>1</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>2</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>3</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>4</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

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

1. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M und Boileau C (2009). Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 30, 520-529.
2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, et al. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34, 154-156.
3. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ES, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 27, 593-603.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, et al. (2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 41, 2313-2330.
5. Brown MS und Goldstein JL (1974). Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. *Science* 185, 61-63.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380, 581-590.

7. clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
8. Daiichi Sankyo Europe GmbH (2020). Fachinformation Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten. Stand Juni 2020.
9. Esperion Therapeutics Inc. (2019). Clinical Study Report 1002FDC-053: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid 180 mg + Ezetimibe 10 mg Fixed Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo Alone in Patients Treated with Maximally Tolerated Statin Therapy (1002FDC-053).
10. European Medicines Agency (2016). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf) [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].
11. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38, 2459-2472.
12. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM und Brook RD (2015). Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 65, 1552-1561.
13. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60, 2631-2639.
14. Fox KM, Tai MH, Kostev K, Hatz M, Qian Y und Laufs U (2018). Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol* 107, 380-388.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf) [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 11. Februar 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen\\_2020-02-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf) [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Am-Nutzen-V Beratungsanforderung 2019-B-294 / 2019-B-295.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020c). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. Januar 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.06.2020 B1, in Kraft getreten am 5. Juni 2020. Stand: 9. Juni 2020.
19. IQWiG (2017). Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriffsdatum: 25. Mai 2020].
20. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, et al. (2019). Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 26, 824-835.
21. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, Heintjes EM, Penning-van Beest FJA, Khan I, van Riemsdijk M und Herings RMC (2017). Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. *Clin Ther* 39, 819-827.
22. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, Stark K, Fischer M, Schreiber S, El Mokhtari NE, et al. (2008). Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PLoS One* 3, e2986.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 111-188.
24. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga SR und Ansell D (2018). Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 268, 99-107.
25. Mortensen GL, Madsen IB, Kruse C und Bundgaard H (2016). Familial hypercholesterolaemia reduces the quality of life of patients not reaching treatment targets. *Danish medical journal* 63, A5224.
26. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 319, 1566-1579.
27. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E und Sabatine MS (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 316, 1289-1297.
28. WHO-ICTRP (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
29. WHO (2011). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Verfügbar unter: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf?sequence=1) [Zugriffsdatum: 07. September 2020].

30. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I und Sanchez RJ (2016). Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol* 10, 1109-1118.
31. Wong SS, Wilczynski NL und Haynes RB (2006). Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 94, 451-455.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	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>1</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**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

**Teilpopulationen A & B**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Search ("bempedoic acid" OR bempedo*)	64
#2	Search (ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002)	49
#3	Search (ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016)	42
#4	Search (C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368)	41
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	Search (ezetimib*)	3.552
#7	Search (SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235)	3.544
#8	Search (MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653)	1
#9	Search (C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)	2.025
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3.554
#11	#5 AND #10	37
#12	Search (nustendi* OR nexlizet*)	2
#13	#11 OR #12	37
#14	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])	845.718
#15	#13 AND #14	<b>7</b>

<sup>1</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.



<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'bempedoic acid' OR bempedo*	196
#2	ETC-1002 OR 'ETC 1002' OR ETC1002	75
#3	ESP-55016 OR 'ESP 55016' OR ESP55016	9
#4	C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368	146
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208
#6	ezetimib* OR ezetimibe* OR ezetimibum*	11.240
#7	SCH-58235 OR 'SCH 58235' OR SCH58235	65
#8	MK-0653 OR 'MK 0653' OR MK0653	0
#9	C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24	9.005
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11.242
#11	#5 AND #10	106
#12	nustendi* OR nexlizet*	2
#13	#11 OR #12	106
#14	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.816.457
#15	#13 AND #14	<b>46</b>

---

<sup>1</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.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	bempedo*	47
#2	"bempedoic acid" (Word variations have been searched)	47
#3	ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002	37
#4	ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016	2
#5	C10AX15 OR "738606-46-7" OR 1EJ6Z6Q368	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	62
#7	ezetimib (Word variations have been searched)	1667
#8	ezetimibe (Word variations have been searched)	1667
#9	ezetimibum (Word variations have been searched)	0
#10	SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235	17
#11	MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653	12
#12	C10AX09 OR "163222-33-1" OR EOR26LQQ24	20
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1668
#14	#6 AND #13	20
#15	nustendi (Word variations have been searched)	0
#16	nexlizet (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15 OR #16	<b>20</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

**Teilpopulationen A & B**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Search ("bempedoic acid" OR bempedo*)	64
#2	Search (ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002)	49
#3	Search (ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016)	42
#4	Search (C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368)	41
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	Search (ezetimib*)	3.552
#7	Search (SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235)	3.544
#8	Search (MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653)	1
#9	Search (C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)	2.025
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3.554
#11	#5 AND #10	37
#12	Search (nustendi* OR nexlizet*)	2
#13	#11 OR #12	37
#14	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])	845.718
#15	#13 AND #14	<b>7</b>

<sup>1</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.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'bempedoic acid' OR bempedo*	196
#2	ETC-1002 OR 'ETC 1002' OR ETC1002	75
#3	ESP-55016 OR 'ESP 55016' OR ESP55016	9
#4	C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368	146
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208
#6	ezetimib* OR ezetimibe* OR ezetimibum*	11.240
#7	SCH-58235 OR 'SCH 58235' OR SCH58235	65
#8	MK-0653 OR 'MK 0653' OR MK0653	0
#9	C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24	9.005
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11.242
#11	#5 AND #10	106
#12	nustendi* OR nexlizet*	2
#13	#11 OR #12	106
#14	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.816.457
#15	#13 AND #14	<b>46</b>

<sup>1</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.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	bempedo*	47
#2	"bempedoic acid" (Word variations have been searched)	47
#3	ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002	37
#4	ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016	2
#5	C10AX15 OR "738606-46-7" OR 1EJ6Z6Q368	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	62
#7	ezetimib (Word variations have been searched)	1667
#8	ezetimibe (Word variations have been searched)	1667
#9	ezetimibum (Word variations have been searched)	0
#10	SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235	17
#11	MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653	12
#12	C10AX09 OR "163222-33-1" OR EOR26LQQ24	20
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1668
#14	#6 AND #13	20
#15	nustendi (Word variations have been searched)	0
#16	nexlizet (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15 OR #16	<b>20</b>

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

**Teilpopulationen A & B**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Search ("bempedoic acid" OR bempedo*)	64
#2	Search (ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002)	49
#3	Search (ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016)	42
#4	Search (C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368)	41
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	Search (ezetimib*)	3.552
#7	Search (SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235)	3.544
#8	Search (MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653)	1
#9	Search (C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)	2.025
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3.554
#11	#5 AND #10	37
#12	Search (nustendi* OR nexlizet*)	2
#13	#11 OR #12	<b>37</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'bempedoic acid' OR bempedo*	196
#2	ETC-1002 OR 'ETC 1002' OR ETC1002	75
#3	ESP-55016 OR 'ESP 55016' OR ESP55016	9
#4	C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368	146
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208
#6	ezetimib* OR ezetimibe* OR ezetimibum*	11.240
#7	SCH-58235 OR 'SCH 58235' OR SCH58235	65
#8	MK-0653 OR 'MK 0653' OR MK0653	0
#9	C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24	9.005
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11.242
#11	#5 AND #10	106
#12	nustendi* OR nexlizet*	2
#13	#11 OR #12	<b>106</b>

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	bempedo*	47
#2	"bempedoic acid" (Word variations have been searched)	47
#3	ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002	37
#4	ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016	2
#5	C10AX15 OR "738606-46-7" OR 1EJ6Z6Q368	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	62
#7	ezetimib (Word variations have been searched)	1667
#8	ezetimibe (Word variations have been searched)	1667
#9	ezetimibum (Word variations have been searched)	0
#10	SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235	17
#11	MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653	12
#12	C10AX09 OR "163222-33-1" OR EOR26LQQ24	20
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1668
#14	#6 AND #13	20
#15	nustendi (Word variations have been searched)	0
#16	nexlizet (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15 OR #16	<b>20</b>



**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach weiteren Untersuchungen gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

Teilpopulationen A & B

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Search ("bempedoic acid" OR bempedo*)	64
#2	Search (ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002)	49
#3	Search (ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016)	42
#4	Search (C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368)	41
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	Search (ezetimib*)	3.552
#7	Search (SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235)	3.544
#8	Search (MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653)	1
#9	Search (C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24)	2.025
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3.554
#11	#5 AND #10	37
#12	Search (nustendi* OR nexlizet*)	2
#13	#11 OR #12	<b>37</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'bempedoic acid' OR bempedo*	196
#2	ETC-1002 OR 'ETC 1002' OR ETC1002	75
#3	ESP-55016 OR 'ESP 55016' OR ESP55016	9
#4	C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368	146
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208
#6	ezetimib* OR ezetimibe* OR ezetimibum*	11.240
#7	SCH-58235 OR 'SCH 58235' OR SCH58235	65
#8	MK-0653 OR 'MK 0653' OR MK0653	0
#9	C10AX09 OR 163222-33-1 OR EOR26LQQ24	9.005
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11.242
#11	#5 AND #10	106
#12	nustendi* OR nexlizet*	2
#13	#11 OR #12	<b>106</b>

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 05.08.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	bempedo*	47
#2	"bempedoic acid" (Word variations have been searched)	47
#3	ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002	37
#4	ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016	2
#5	C10AX15 OR "738606-46-7" OR 1EJ6Z6Q368	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	62
#7	ezetimib (Word variations have been searched)	1667
#8	ezetimibe (Word variations have been searched)	1667
#9	ezetimibum (Word variations have been searched)	0
#10	SCH-58235 OR "SCH 58235" OR SCH58235	17
#11	MK-0653 OR "MK 0653" OR MK0653	12
#12	C10AX09 OR "163222-33-1" OR EOR26LQQ24	20
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1668
#14	#6 AND #13	20
#15	nustendi (Word variations have been searched)	0
#16	nexlizet (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15 OR #16	<b>20</b>

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<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**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken insgesamt separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

Teilpopulationen A & B

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet [OTHER TERMS]	21

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<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>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	5

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	24

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken insgesamt separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

#### Teilpopulationen A & B

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet [OTHER TERMS]	21

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<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>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	5

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	24

### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken insgesamt separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

#### Teilpopulationen A & B

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet [OTHER TERMS]	21

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<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>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	5

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	24

#### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken insgesamt separat betrachtet. Die im Folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach weiteren Untersuchungen gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

#### Teilpopulationen A & B

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet [OTHER TERMS]	21

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<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>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	5

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.08.2020	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"bempedoic acid" OR ETC-1002 OR "ETC 1002" OR ETC1002 OR ESP-55016 OR "ESP 55016" OR ESP55016 OR C10AX15 OR 738606-46-7 OR 1EJ6Z6Q368 OR nustendi OR nexlizet	24



### 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

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6

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

#	Dokument	Ausschlussgrund
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

### Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

### Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2



#	Dokument	Ausschlussgrund
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

### Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X und Leiter LA (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. <i>Atherosclerosis</i> 277, 195-203.	A6
2	Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ESG, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL (2020). Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. <i>European journal of preventive cardiology</i> 27, 593-603.	A6
3	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
4	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a> .	A6
5	clinicaltrials.gov (2017). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a> .	A6
6	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a> .	A2
7	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a> .	A6
8	EUCTR (2017). A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB</a> .	A6
9	Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL und Ballantyne CM (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. <i>New England Journal of Medicine</i> 380, 1022-1032.	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
10	Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM und Ballantyne CM (2016). Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 10, 556-567.	A6
11	Wang X, Luo S, Gan X, He C und Huang R (2019). Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Kardiologia polska</i> 77, 207-216.	A6

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die identifizierten, aber ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

#### Teilpopulation A

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01941836</a>	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161</a>	A2
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03001076</a>	A6
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441</a>	A2
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert.			



Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905</a>	A6

<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifiziert.

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die identifizierten, aber ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6



#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161</a>	A2
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441</a>	A2
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			

Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161</a>	A2



#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die identifizierten, aber ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161</a>	A2
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6

---

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

---

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441</a>	A2
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			



Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161">https://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die identifizierten, aber ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6



#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01941836</a>	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161</a>	A2
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441</a>	A2
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			

Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598</a>	A2
2	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638</a>	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146</a>	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294</a>	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984</a>	A2
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453</a>	A2
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836</a>	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627</a>	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161</a>	A2
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098</a>	A2
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397</a>	A2
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664</a>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115</a>	A2
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118</a>	A2
15	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406</a>	A2
16	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076</a>	A6
17	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100</a>	A2
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441</a>	A2
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047</a>	A2
20	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308</a>	A6
21	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905</a>	A6
<b>EU-CTR<sup>1</sup></b>			
1	2015-004136-36	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk who are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	2016-003485-11	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at high risk for, Cardiovascular Disease who are Statin Intolerant <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11</a>	A2
3	2016-003486-26	A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26</a>	A2
4	2016-004084-39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less than Low Dose Statins <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39</a>	A6
5	2016-004115-12	A Multicenter Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12</a>	A2
<b>WHO-ICTRP<sup>1</sup></b>			
1	CTRI/2017/10/010233	A clinical trial study to assess the effects of Bempedoic acid on heart related events in patients with or at high risk for heart related issues who are unable to tolerate statins (class of drugs that reduce cholesterol in blood) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233</a>	A2
2	EUCTR2016-003485-11-DK	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid in Patients with Frequent Major Cardiovascular Events, or at High Risk of Cardiovascular Disease who Cannot be Treated with Statins. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	EUCTR2016-004084-39-HU	A Clinical Trial to Look at the Effects of the Drug Bempedoic Acid when adding it to Ezetimibe Therapy in Patients with High Cholesterol. Patients to be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patient and doctor. <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU</a>	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598</a>	A2
5	NCT01262638	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638</a>	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146</a>	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294</a>	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984</a>	A2
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453</a>	A2
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836</a>	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627</a>	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161</a>	A2



#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098</a>	A2
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397</a>	A2
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664</a>	A2
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115</a>	A2
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118</a>	A2
18	NCT02993406	Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406</a>	A2
19	NCT03001076	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076</a>	A6
20	NCT03051100	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg, Ezetimibe 10mg, and Atorvastatin 20 mg Triplet Therapy in Patients With Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100</a>	A2
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047</a>	A2
23	NCT03337308	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid Plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination Compared to Bempedoic Acid, Ezetimibe, and Placebo in Patients Treated With Maximally Tolerated Statin Therapy <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308</a>	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905</a>	A6
<sup>1</sup> Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert.			

**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 4-109 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 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1002FDC-053

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg im Vergleich zu Bempedoinsäure, Ezetimib und Placebo allein in Patienten, die mit maximal tolerierter Statin-Therapie behandelt werden.</p> <p>Die co-primären Studienziele waren die Untersuchung der Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-senkenden Wirksamkeit in Patienten, die maximal tolerierte Statin-Therapie erhalten und für 12 Wochen mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg behandelt werden, im Vergleich zu folgenden Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Bempedoinsäure 180 mg</li> <li>• Ezetimib 10 mg</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele waren die Untersuchung der Wirksamkeit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg vs. Placebo allein, Bempedoinsäure allein und Ezetimib allein auf hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Nicht-HDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (Apo B), HDL-C, und Triglyceride (TG) nach 12 Wochen Behandlung und die Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg vs. Bempedoinsäure allein, Ezetimib allein und Placebo allein während 12 Behandlungswochen.</p> <p>Exploratorische Studienziele umfassten die Untersuchung der Wirksamkeit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg vs. Placebo allein, Bempedoinsäure allein und Ezetimib allein anhand des Anteils der Patienten, die LDL-C &lt; 70 mg/dl nach 12 Behandlungswochen erreichen, und die Charakterisierung des Plasmas anhand der Konzentrationen von Bempedoinsäure und/oder Ezetimib bei Verabreichung als Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, Bempedoinsäure allein und Ezetimib allein.</p> <p>Die klinische Hypothese der Studie war, dass die Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg das LDL-C in Patienten, die maximal tolerierte Statin-Hintergrundtherapie erhalten, bei täglicher Behandlung für 12 Wochen vs. Placebo, Bempedoinsäure und Ezetimib signifikant verringern würde. Zusätzlich wurde angenommen, dass sowohl Bempedoinsäure als auch Ezetimib signifikant zur LDL-C-verringernenden Wirksamkeit der Fixkombination beitragen würden.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Bei der Studie 1002FDC-053 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Kombination aus Bempedoinsäure/Ezetimib vs. den Einzelkomponenten und Placebo.</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden geeignete Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und/oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die die Patienten einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung aussetzen, die trotz des Erhalts der maximal tolerierten Statin-Hintergrundtherapie zusätzliche LDL-C-senkende Therapie benötigen. Die maximal tolerierte Statin-Therapie schloss andere Statin-Regime als tägliche Dosierung oder keine Statine (falls nicht vertragen) ein, Simvastatin-Dosierungen <math>\geq</math> 40 mg/Tag waren jedoch verboten.</p> <p>Das Screening (Visite S1) fand etwa zwei Wochen vor der Randomisierung statt. Am Tag 1/Woche 0 (Visite T1) wurden geeignete Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 zur 12-wöchigen Behandlung mit der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, Bempedoinsäure 180 mg, Ezetimib 10 mg oder Placebo randomisiert.</p> <p>Die randomisierten Patienten hatten weitere klinische Visiten zu Woche 4 (Visite T2), Woche 8 (Visite T3) und Woche 12 (Visite T4). Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, wurden um die Fortsetzung der Nachverfolgung bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit unter Verwendung des im Protokoll spezifizierten Zeitplans für die Visiten und Prozeduren gebeten.</p> <p>Die Gesamtdauer der Studie für den einzelnen Patienten betrug etwa 14 Wochen (2 Wochen Screening [bis zu 16 Tage] und 12 Wochen Behandlung).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokolländerung 1 (18.10.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein exploratorisches Studienziel wurde hinzugefügt: „Charakterisierung des Plasmas anhand der Konzentrationen von Bempedoinsäure und/oder Ezetimib bei Verabreichung als Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, Bempedoinsäure allein und Ezetimib allein“.</li> <li>○ Ein exploratorisches Studienziel wurde hinzugefügt: „Plasmakonzentration zu Woche 4, 8 und 12 von Bempedoinsäure (ETC-1002 und seinem aktiven Metabolit ESP15228) und Ezetimib (glucuronidiertes Ezetimib und unkonjugiertes Ezetimib) in dem Behandlungsarm der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, dem Behandlungsarm mit Bempedoinsäure allein und/oder dem Behandlungsarm mit Ezetimib allein“.</li> <li>○ Hinzufügung der Sammlung von Plasmaproben für die Messung der Talspiegel-Konzentration von Bempedoinsäure und Ezetimib. Außerdem wurden die Patienten angewiesen, die Einnahme der Studienmedikation an den Tagen der klinischen Visiten zu verzögern, um die akkurate Analyse der Talspiegel-Konzentrationen der Studienmedikation im Plasma zu ermöglichen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Verwendung eines Statins zu jeglichem Zeitpunkt in der Vergangenheit sollte dokumentiert werden, nicht nur innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening. Eine erweiterte Statin-Vorgeschichte liefert zusätzliche Details zu Statinen, die möglicherweise aufgrund von nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen abgesetzt wurden.</li> <li>○ Hinzufügung einer Anmerkung zu dem Ausschlusskriterium, dass Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, wenn der Test auf Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber eine optionale Reflex-Testung für Hepatitis-C-RNA negativ war.</li> <li>○ Hinzufügung von Anweisungen zu dem Einschlusskriterium, dass multiple Risikofaktoren des Blutdrucks, Alter und HDL-C zu Woche –2 (Visite S1) untersucht werden sollten.</li> <li>○ Hinzufügung einer Definition der Pharmakokinetik (PK)-Analysepopulation.</li> <li>○ Das Randomisierungsverfahren wurde modifiziert: Patienten wurden nach Statin-Intensität zur Baseline (hoch vs. andere) und Krankheitscharakteristika (ASCVD und/oder HeFH vs. multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren) stratifiziert. Nur Atorvastatin 40 bis 80 mg/Tag und Rosuvastatin 20 bis 40 mg/Tag wurden als Statine hoher Intensität betrachtet, alle anderen wurden für den Zweck der Randomisierung als „andere“ betrachtet.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung vor jeglichen studienspezifischen Verfahren</li> <li>2. Alter <math>\geq 18</math> Jahre oder volljährig gemäß den regionalen Gesetzen, je nachdem was zu Woche –2 (Visite S1) höher war.</li> <li>3. Männer und nicht schwangere nicht stillende Frauen. Frauen mussten entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Natürlich postmenopausal sein, vom Patienten berichtet und definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 55</math> Jahre und <math>\geq 1</math> Jahr ohne Menstruation oder</li> <li>○ <math>&lt; 55</math> Jahre und <math>\geq 1</math> Jahr ohne Menstruation mit Follikelstimulierendem Hormon <math>\geq 40,0</math> IU/l</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgisch steril einschließlich Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubenligation sein,</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebärfähige Frauen mussten bereit sein, mindestens eine angemessene Methode der Verhütung anzuwenden. Die Mindestanforderung für angemessene Verhütung war, dass sie zu Tag 1 funktionierte und während des Studienzeitraums und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation fortgesetzt wurde. Akzeptable Verhütungsmethoden umfassten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ orale, implantierbare, injizierbare oder topische Verhütungsmedikationen;</li> <li>○ die Platzierung eines Intrauterinpeessars mit oder ohne Hormone;</li> <li>○ Barrieremethoden einschließlich Kondom oder Okklusivkappe mit spermizidem Schaum oder spermizidem Gelee;</li> <li>○ vasktomierte männliche Partner, wenn dies der einzige Partner der Patientin war; oder</li> <li>○ echte Abstinenz, wenn diese mit dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil der Patientin im Einklang war (periodische Abstinenz [z B. Kalenderovulation, symptothermale und Postovulationsmethoden], Erklärung der Abstinenz für die Dauer der Studie und Abbruch waren keine akzeptablen Verhütungsmethoden).</li> </ul> <p>Es gab keine protokollspezifischen Verhütungsanforderungen für Männer, deren Partnerinnen schwanger werden konnten.</p> <p>4. Behandlung mit maximal tolerierter Statin-Therapie mit stabiler Dosierung für mindestens 4 Wochen vor dem Screening. Die maximal tolerierte Statin-Therapie konnte andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung umfassen, einschließlich keine Statin-Dosis bis sehr geringe Dosierung. Die maximal tolerierte Statin-Therapie eines Patienten wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und dem lokalen Behandlungsstandard bestimmt. Verfügbare Quellen einschließlich der vom Patienten selbst berichteten Vorgeschichte lipidmodifizierender Therapien wurden ebenfalls berücksichtigt.</p> <p>5. Nüchtern-LDL-C zu Woche –2 (Visite S1) während der maximal tolerierten Statin-Therapie wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ASCVD und/oder HeFH: <math>\geq 100</math> mg/dl (2,6 mmol/l)</li> <li>- Multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren: <math>\geq 130</math> mg/dl (3,4 mmol/l)</li> </ul> <p>Anmerkung: Wenn ein Patient die LDL-C-Kriterien nicht erfüllte, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale einzige Wiederholungsvisite/-messung bis zu maximal 10 Tage später durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine wiederholte LDL-C-Messung vorlag, wurde der Wiederholungswert für die Bestimmung der Eignung verwendet.</p> <p>6. Erfüllung der Definition von mindestens einer der folgenden drei Kategorien (ASCVD, HeFH, multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren).</p> <p>a) Dokumentierte ASCVD einschließlich eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Akuter Myokardinfarkt</li> <li>– Stiller Myokardinfarkt</li> <li>– Instabile Angina pectoris</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verfahren der koronaren Revaskularisation (z. B. perkutane Koronarintervention [PCI] oder koronare Bypassoperation [CABG])</li> <li>– Klinisch signifikante koronare Herzkrankheit, die durch invasive oder nicht-invasive Tests (z. B. Koronarangiographie, Laufband-Belastungstest, Belastungsechokardiographie oder nukleare Bildgebung) diagnostiziert wurde.</li> <li>– Symptomatische periphere arterielle Krankheit, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ periphere vaskuläre Erkrankung mit Symptomen der Claudicatio oder Ischämie der ruhenden Extremität mit jeweiligem Ankle-Brachial-Index &lt; 0,9</li> <li>○ ≥ 50 % Stenose im Angiogramm (einschließlich computertomografischer Angiografie)</li> <li>○ Periphere arterielle Revaskularisation (chirurgisch oder perkutan) mehr als 90 Tage vor Visite S1</li> <li>○ Durch Bildgebung bestätigtes abdominales Aortenaneurysma oder Reparatur eines Aortenaneurysma mehr als 90 Tage vor Visite S1</li> <li>○ Amputation der unteren Extremität wegen des Auftretens einer peripheren Gefäßerkrankung mehr als 90 Tage vor Visite S1</li> </ul> </li> <li>– Zerebrovaskuläre atherosklerotische Erkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ischämischer Infarkt mehr als 90 Tage vor Visite S1 oder</li> <li>○ Karotisendarteriektomie, Karotis-Stenting oder mehr als 70%ige Stenose in einer Karotisarterie, bestimmt durch Karotis-Ultraschall oder Angiogramm, mehr als 90 Tage vor Visite S1</li> </ul> </li> </ul> <p>b) HeFH-Diagnose entweder anhand einer Genotypisierung oder anhand klinischer Untersuchungen unter Verwendung der World-Health-Organization (WHO)-Kriterien oder der Dutch-Lipid-Clinical-Network-Kriterien mit einem Score &gt; 8 Punkten oder der Simon-Broome-Register-Diagnosekriterien mit einer Untersuchung der „Definite HeFH“. Patienten mit einer HeFH-Diagnose konnten auch eine ASCVD haben oder nicht.</p> <p>ODER</p> <p>c) Multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren, definiert als Diabetes + ein anderer Risikofaktor oder drei Risikofaktoren, die folgende umfassen konnten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter (Männer ≥ 45 Jahre; Frauen ≥ 55 Jahre) zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>– Familienvorgeschichte (koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades, Männer &lt; 45 Jahre; Frauen &lt; 55 Jahre)</li> <li>– Rauchen (aktuelle Raucher)</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertonie (systolischer Blutdruck [SBP] <math>\geq</math> 140 mmHg, diastolischer Blutdruck [DBP] <math>\geq</math> 90 mmHg und/oder antihypertensive Medikation) zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>– Niedriges HDL-C (<math>&lt;</math> 40 mg/dl) zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>– Koronarer Calcium-Score <math>&gt;</math> 95 % für Alter/Geschlecht</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nüchtern (mindestens 10 Stunden) bestimmte Gesamt-TG <math>\geq</math> 500 mg/dl (5,6 mmol/l) zu Woche –2 (Visite S1) Anmerkung: Wenn ein Patient das TG-Kriterium nicht erfüllte, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale einzige Wiederholungsvisite/-messung bis zu maximal 10 Tage später durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine wiederholte TG-Messung vorlag, wurde der Wiederholungswert für die Bestimmung der Eignung verwendet.</li> <li>2. Niereninsuffizienz, nephritisches Syndrom oder eine Nephritis-Vorgeschichte einschließlich geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) <math>&lt;</math> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (laut der zentral im Labor bestimmten Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel) zu Woche –2 (Visite S1) Anmerkung: Wenn ein Patient das eGFR-Kriterium nicht erfüllte, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale einzige Wiederholungsvisite/-messung bis zu maximal 10 Tage später durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine wiederholte eGFR-Messung vorlag, wurde der Wiederholungswert für die Bestimmung der Eignung verwendet.</li> <li>3. Body-Mass-Index (BMI) <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>4. Kürzlicher (innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite [Woche –2 (Visite S1)] oder zwischen Screening- und Randomisierungsvisite) Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, die zur Hospitalisierung führt, unkontrollierte, symptomatische kardiale Arrhythmie (oder Medikation für eine Arrhythmie, die innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening begonnen oder in ihrer Dosierung verändert wurde), CABG, PCI, Karotis-Chirurgie oder Stent, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, endovaskulärer Eingriff oder chirurgische Intervention für periphere vaskuläre Erkrankung oder Pläne für ein größeres chirurgisches oder interventionelles Verfahren (z. B. PCI, CABG, karotische oder periphere Revaskularisation). Patienten mit implantierten Schrittmachern oder automatischen implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren konnten in Betracht gezogen werden, wenn sie vom Prüfarzt als für die vorherigen 3 Monate stabil erachtet wurden.</li> <li>5. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als SBP im Sitzen <math>\geq</math> 160 mmHg und DBP <math>\geq</math> 100 mmHg nach ruhigem Sitzen für 5 Minuten. Anmerkung: Wenn ein Patient die SBP und/oder DBP-Kriterien nicht erfüllte, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale einzige Wiederholungsvisite/-messung bis zu maximal 10 Tage später durchgeführt werden. Bei</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, für die eine wiederholte Blutdruckmessung vorlag, wurde der Wiederholungswert für die Bestimmung der Eignung verwendet.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Unkontrollierter Diabetes einschließlich Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) <math>\geq 10</math> % zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>7. Unkontrollierte Hypothyreose einschließlich Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) <math>&gt; 1,5 \times</math> oberer Normwert (ULN) zu Woche –2 (Visite S1).</li> <li>8. Lebererkrankung oder -dysfunktion einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positive Serologie für Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und/oder Hepatitis-C-Antikörpern zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>- Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\geq 2 \times</math> ULN und/oder Gesamtbilirubin <math>\geq 2 \times</math> ULN zu Woche –2 (Visite S1). Wenn das Gesamtbilirubin <math>\geq 1,2 \times</math> ULN war, wird eine indirekte (nicht konjugierte) Bilirubin-Reflex-Testung durchgeführt und wenn sie mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmte oder der Patient eine Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms hatte, konnte der Patient für den Einschluss in Betracht gezogen werden.</li> </ul> <p>Anmerkung: Wenn ein Patient die ALT und/oder AST-Kriterien nicht erfüllte, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale einzige Wiederholungsvisite/-messung bis zu maximal 10 Tage später durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine wiederholte ALT- und/oder AST-Messung vorlag, wurde der Wiederholungswert für die Bestimmung der Eignung verwendet. Wenn der Test auf Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber der Reflex-Test auf Hepatitis-C-RNA negativ war, konnten die Patienten eingeschlossen werden.</p> </li> <li>9. Gastrointestinale Erkrankungen oder Eingriffe (einschließlich Chirurgie zur Gewichtsabnahme, z. B. Lap-Band® oder gastrischer Bypass), die die Arzneimittelabsorption beeinflussen könnten.</li> <li>10. Hämatologische oder Koagulationsstörung oder ein Hämoglobinspiegel <math>&lt; 10,0</math> g/dl (100 g/l) zu Woche –2 (Visite S1)</li> <li>11. Aktive maligne Erkrankung, einschließlich jener, die eine Operation, Chemotherapie und/oder Bestrahlung in den vergangenen 5 Jahren erforderten. Nicht-metastasierte Basal- oder Plattenepithelzellkarzinome der Haut und zervikale Carcinoma in situ waren erlaubt.</li> <li>12. Nicht erklärbarer CK-Spiegel <math>&gt; 3 \times</math> ULN zum Screening bis hin zur Randomisierung (d. h. nicht assoziiert mit einem kürzlichen Trauma oder körperlich anstrengender Aktivität). Patienten mit einer erklärbaren CK-Erhöhung mussten eine einzige Wiederholung der CK <math>\leq 3 \times</math> ULN vor der Randomisierung gehabt haben.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Vorgeschichte des Missbrauchs von Alkohol, Drogen, Amphetamin(derivaten) oder Kokain innerhalb der letzten 2 Jahre. Patienten mit durch einen Arzt verschriebenen Amphetaminderivaten unter ärztlicher Aufsicht konnten nach Beurteilung durch den Prüfarzt eingeschlossen werden.</p> <p>14. Blutspende, Bluttransfusion aus jeglichem Grund, Teilnahme an einer klinischen Studie mit mehrfachen Blutentnahmen, schweres Trauma oder Operation mit oder ohne Blutverlust innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>15. Anwendung jeglicher experimenteller oder Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</p> <p>16. Vorangegangene Teilnahme an einer klinischen Studie zu Bempedoinsäure</p> <p>17. Anwendung jeglicher der folgenden Arzneimittel innerhalb von 5 Wochen vor dem Screening (Visite S1), sofern nicht anders angegeben, oder der Plan, diese Arzneimittel während der Studie anzuwenden, waren <b>untersagt</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Systemische Kortikosteroide. Topische und inhalierte Steroide waren erlaubt.</li> <li>- Simvastatin <math>\geq</math> 40 mg/Tag</li> <li>- Nicht-Statin-LDL-C-modifizierende Therapien <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fibrate (einschließlich Fenofibrat)</li> <li>o Niacin und Derivate</li> <li>o Gallensäurebinder</li> <li>o Ezetimib</li> <li>o Mipomersen oder Lomatipid (6 Monate vor dem Screening)</li> <li>o Apherese</li> <li>o PCSK9-Inhibitoren (4 Monate vor dem Screening, außer PCSK9-small-interfering-RNA (siRNA), deren Verwendung zu jeglichem Zeitpunkt der Vergangenheit untersagt war)</li> <li>o Cholesterinester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren (12 Monate vor dem Screening)</li> <li>o Red-Yeast-Rice-Extrakt beinhaltende Produkte (2 Wochen vor dem Screening)</li> </ul> </li> </ul> <p>18. Initiierung oder Dosisanpassung der folgenden gestatteten Arzneimittel innerhalb von 5 Wochen vor dem Screening. Diese Medikamente <b>waren erlaubt, solange</b> sie mindestens 5 Wochen vor dem Screening (Visite S1) <b>stabil</b> waren, sofern nicht anders angegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonersatz</li> <li>- Schilddrüsenersatz</li> <li>- Adipositas-Medikation (6 Monate vor dem Screening)</li> <li>- Omega-3-Fettsäuren</li> <li>- Diabetes-Medikation</li> </ul> <p>19. Vorherige Intoleranz gegenüber Ezetimib</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20. Ein medizinischer oder situativer (d. h. geographischer) Grund, der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder seine Fähigkeit, die Studie zu beenden, beeinträchtigen könnte.</p> <p>21. Angestellter oder Vertragspartner der Einrichtung, die die Studie durchführt, oder Familienmitglieder des Hauptprüfarztes, Co-Prüfarztes oder Sponsors.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 78 Studienzentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Jede tägliche Zuteilung der Studienmedikation bestand aus zwei Tabletten und einer Kapsel, die in einer Blisterverpackung geliefert wurden. Die Behandlungsgruppen nahmen folgende Behandlungen einmal täglich oral mit oder ohne Nahrung jeden Tag zu einem ähnlichen Zeitpunkt ein:</p> <p><b>Gruppe Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filmtablette der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg</li> <li>• Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo</li> <li>• Kapsel Ezetimib-Placebo</li> </ul> <p><b>Gruppe Bempedoinsäure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filmtablette Fixkombination-Placebo</li> <li>• Filmtablette Bempedoinsäure 180 mg</li> <li>• Kapsel Ezetimib-Placebo</li> </ul> <p><b>Gruppe Ezetimib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filmtablette Fixkombination-Placebo</li> <li>• Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo</li> <li>• Kapsel Ezetimib 10 mg</li> </ul> <p><b>Gruppe Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filmtablette Fixkombination-Placebo</li> <li>• Filmtablette Bempedoinsäure-Placebo</li> <li>• Kapsel Ezetimib-Placebo</li> </ul> <p>Das Placebo, das der Fixkombination entsprach, war eine Filmtablette mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung. Das Placebo, das der Bempedoinsäure entsprach, war eine Filmtablette mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung. Das Placebo, das der Ezetimib entsprach, war eine Kapsel mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.</p> <p>An Tagen mit klinischen Visiten wurden die Patienten angewiesen, die Einnahme der Studienmedikation zu verschieben, bis alle Studienprozeduren abgeschlossen waren. Wenn der Patient an Tagen ohne klinische Visite vergaß, die Studienmedikation einzunehmen,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konnte sie bis zu 12 Stunden später am selben Tag eingenommen werden.</p> <p><b>Vorherige und begleitende Behandlungen</b></p> <p><i>Erlaubte lipidmodifizierende Therapie</i></p> <p>Patienten mussten mit maximal tolerierter Statin-Therapie mit stabiler Dosierung für mindestens 4 Wochen vor dem Screening (Visite S1) behandelt werden. Die maximal tolerierte Statin-Therapie konnte andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung umfassen, einschließlich keine Statin-Dosis bis sehr geringe Dosierung. Die aktuell verwendete und die maximal tolerierte Statin-Therapie eines Patienten wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und dem lokalen Behandlungsstandard bestimmt. Verfügbare Quellen einschließlich der vom Patienten selbst berichteten Vorgeschichte lipidmodifizierender Therapien wurden ebenfalls berücksichtigt.</p> <p>Statine konnten Folgende umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatin (Lipitor<sup>®</sup>) (andere als vom Sponsor zur Verfügung gestellt)</li> <li>• Fluvastatin (Lescol<sup>®</sup>)</li> <li>• Lovastatin (Mevacor<sup>®</sup>, Altprev<sup>TM</sup>)</li> <li>• Pravastatin (Pravachol<sup>®</sup>)</li> <li>• Rosuvastatin Calcium (Crestor<sup>®</sup>)</li> <li>• Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>); Dosierungen <math>\geq 40</math> mg/Tag sind jedoch verboten</li> <li>• Pitavastatin (Livalo<sup>®</sup>)</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<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 Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Änderung von hsCRP, Nicht-HDL-C, TC, Apo B HDL-C und TGs zu Woche 12 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil der Patienten, die zu Woche 12 LDL-C <math>&lt; 70</math> mg/dl erreichen</li> <li>• Talspiegel-Konzentration von Bempedoinsäure (ETC-1002 und ihr aktiver Metabolit ESP15228) und Ezetimib (glucoronidiertes Ezetimib und unkonjugiertes Ezetimib) zu Woche 4, 8 und 12 im Behandlungsarm der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, dem Behandlungsarm der Bempedoinsäure allein und/oder im Behandlungsarm mit Ezetimib allein</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Klinische Laborwerte der Sicherheit (einschließlich Hämatologie, Blutchemie und Urinanalyse)</li> <li>• Befunde zu Vitalparametern, EKG und körperlicher Untersuchung</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Etwa zwei Wochen vor der Randomisierung (Tag 1 des Behandlungszeitraums) fand eine Screening-Visite (Visite S1) statt. Während des Behandlungszeitraums fand zu Beginn an Tag 1 (Visite T1), zu Woche 4 (Visite T2), zu Woche 8 (Visite T3) und am Ende der Studie zu Woche 12 oder bei Abbruch (Visite T4, EOS) jeweils eine Visite statt.</p> <p>Zum Screening wurden Demografie, medizinische Vorgeschichte, Begleitmedikation, unerwünschte Ereignisse, Gewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, Vitalparameter, Serologie, Schwangerschaft (Serum) oder FSH, TSH, Labortests zur klinischen Sicherheit, nüchterne Basis-Lipide und HbA<sub>1c</sub> erfasst. Ein Schwangerschaftstest im Urin erfolgte zu Visite T1.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums wurden begleitende Medikation, unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, Vitalparameter, Labortests zur klinischen Sicherheit und nüchterne Basis-Lipide ebenfalls zu jeder Visite erfasst. Eine körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG und spezielle Biomarker-Untersuchungen wurden zu Beginn (Visite T1) und am Ende (Visite T4) des Behandlungszeitraums durchgeführt.</p> <p>Proben für die PK wurden zu den Visiten T2, T3 und T4 entnommen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 100 Patienten pro aktive Behandlungsgruppe und von 50 Patienten im der Placebogruppe (2:2:2:1, insgesamt 350 Patienten) wurde in dieser Studie gewählt, um eine adäquate Power für jeden der co-primären Endpunkte sowie alle co-primären Endpunkte in Gesamtheit zu gewährleisten.</p> <p>Es wurde angenommen, dass der Unterschied der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 zwischen den Behandlungen mit der Fixkombination und mit Ezetimib oder Bempedoinsäure 13 % mit einer Standardabweichung von 25 % betragen würde.</p> <p>100 Patienten in jeder dieser zwei Gruppen bieten mindestens 95 % Power für die Detektion eines solchen Unterschiedes mit einem Alpha-Level von 0,05 unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests. Gleichmaßen bietet eine Fallzahl von 100 Patienten sowohl in der Fixkombination- als auch in der Bempedoinsäure-Gruppe mindestens 98 % Power für die Detektion eines etwas größeren Behandlungseffekts (15 %) unter der Annahme einer vergleichbaren</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Standardabweichung von 25 %. Schließlich bieten 100 Patienten in der Gruppe der Fixkombination und 50 Patienten in der Placebogruppe > 99 % Power für die Detektion eines geschätzten Behandlungseffekts von mindestens 33 % mit einer Standardabweichung von 25 %. Insgesamt entspricht eine Gesamtfallzahl von 350 Patienten mit einem Verteilungsverhältnis von 2:2:2:1 zu den Gruppen von Fixkombination, Bempedoinsäure, Ezetimib und Placebo einer Gesamt-Power von mindestens $95 \% \times 98 \% \times 99 \% = 92 \%$ für die Detektion der geschätzten Behandlungsunterschiede.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, wurden mittels IWRS zu Tag 1/Woche 0 (Visite T1) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:2:1 zur Behandlung mit Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib 180 mg/10 mg, Bempedoinsäure 180 mg, Ezetimib 10 mg oder Placebo.</p> <p>Die Randomisierung war stratifiziert nach Statin-Dosis zu Baseline (hohe Intensität vs. andere) und kardiovaskulärem Risiko (ASCVD und/oder HeFH vs. multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren). Nur Atorvastatin 40 bis 80 mg/Tag und Rosuvastatin 20 bis 40 mg/Tag wurden als Statine hoher Intensität betrachtet, alle anderen Statine wurden zum Zweck der Randomisierung als „andere“ betrachtet.</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	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).
<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 erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<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 Verabreichung der Studienmedikation erfolgte doppelt verblindet. Der Sponsor, das gesamte klinische Personal des Zentrums (z. B. der Prüfarzt, Pharmazeut) und weiteres Personal waren gegenüber den Behandlungsgruppen für jeden Patienten verblindet. Die Patienten waren ebenfalls gegenüber der Behandlung, die sie erhielten, verblindet.</p> <p>Zu jeder aktiven Behandlung (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Bempedoinsäure, Ezetimib) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.</p> <p>Weitere Dienstleister (d.h. das bioanalytische Labor und ggf. anderes Personal, das für die PK-Analyse verantwortlich war) hatten Zugang zu den Randomisierungs-codes, um die analytische Arbeit mit der PK zu erleichtern, und wurden angewiesen, in keiner Weise Informationen im Zusammenhang mit der Behandlungszuweisung an das Personal der klinischen Einrichtung, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut weiterzugeben.</p> <p>Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TGs, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Das Placebo, das der Fixkombination entsprach, war eine Filmtablette mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.</p> <p>Das Placebo, das der Bempedoinsäure entsprach, war eine Filmtablette mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.</p> <p>Das Placebo, das der Ezetimib entsprach, war eine Kapsel mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.</p> <p>Jede tägliche Zuteilung der Studienmedikation bestand aus zwei Tabletten und einer Kapsel, die in einer Blisterverpackung geliefert wurden.</p>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen:</b></p> <p>Das <u>vollständige Analyseset</u> (FAS), auch bekannt als Intention-to-treat (ITT)-Set, wurde für alle Wirksamkeitsanalysen verwendet und war definiert als alle randomisierten Patienten. Die Patienten im FAS wurden unabhängig von ihrer tatsächlichen Behandlung der Behandlungsgruppe gemäß Randomisierung zugeordnet.</p> <p>Das <u>Sicherheitsanalyseset</u> wurde für alle Zusammenfassungen der Sicherheit verwendet und war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten des Sicherheitsanalysesets wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugeordnet, unabhängig von ihrer randomisierten Behandlung.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das <u>Behandlungsvollender-Analyseset</u>, das für eine Sensitivitätsanalyse bei den primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet wurde, war ein Subset des FAS und umfasste Patienten, die die 12-wöchige Behandlung gemäß dem elektronischem Prüfbogen des Behandlungsendes vollendeten und keine fehlenden LDL-C-Daten zu Woche 12 aufwiesen.</p> <p>Das <u>Pharmakokinetik-Analyseset</u> wurde für alle Zusammenfassungen im Zusammenhang mit der PK verwendet und war definiert als alle Patienten der Sicherheitspopulation, die mindestens eine PK-Untersuchung hatten, sofern keine schwere Protokollabweichung identifiziert wurde, die die PK-Daten beeinflusste, oder sofern keine Hauptdosierungs- oder Probennahmeinformationen fehlten. Alle PK-Proben mit den verfügbaren Daten wurden in die Zusammenfassung eingeschlossen, sofern der Zeitpunkt der Probennahme nicht außerhalb des 18- bis 30-Stunden-Zeitfensters seit der letzten Dosis der Studienmedikation lag oder der Dosierungs- und/oder Probennahmezeitpunkt fehlte. Eine PK-Datenliste aller Ergebnisse unabhängig vom Probennahmezeitfenster wurde erstellt.</p> <p>Zusätzlich wurden alle oben definierten Analysepopulationen post hoc modifiziert, indem alle Patienten von drei Studienzentren ausgeschlossen wurden (siehe 12b). Die Hauptwirksamkeits-, Sicherheits- und PK-Analysen wurden mit diesen modifizierten Analysepopulationen wiederholt.</p> <p>Im Allgemeinen wurden Daten insgesamt und pro Behandlungsgruppe in Zusammenfassungstabellen zusammengefasst und in Patientenlistings für einzelne Patienten berichtet.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden mit dem FAS und dem Behandlungsvollender-Analyseset durchgeführt.</p> <p><i>Analyse der co-primären Endpunkte</i></p> <p>Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte bestanden aus drei Vergleichen der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline: Fixkombination vs. Placebo, Fixkombination vs. Ezetimib und Fixkombination vs. Bempedoinsäure.</p> <p>In Fällen, bei denen Gesamt-TG &gt; 400 mg/dl oder LDL-C ≤ 50 mg/dl war, wurde ein gemessenes LDL (LDL-M) anstelle des LDL-C für die Analyse des entsprechenden Zeitpunktes verwendet. Wenn beide Werte verfügbar waren, wurde der LDL-M-Wert verwendet.</p> <p>Es wurde eine Analyse der Kovarianz (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Stratifizierung für die Randomisierung als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate durchgeführt, um die Behandlungsgruppen (LDL-C: Fixkombination vs. Placebo, Fixkombination vs. Ezetimib und Fixkombination vs. Bempedoinsäure) für den primären Endpunkt unter Verwendung des FAS zu vergleichen. Falls die Anzahl der Patienten innerhalb eines</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stratums zu klein für eine sinnvolle Analyse war, wurden die Strata kombiniert, um eine größere Zellengröße zu erhalten. Der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least square mean, LS-Mean (LS-Mittelwert)) mit Standardfehler, das 95-%-Konfidenzintervall und der zugehörigen p-Werte wurden für jede Behandlungsgruppe sowie für jeden Vergleich der Behandlungsgruppen ermittelt. Um die Möglichkeit ungleicher Varianzen zwischen den Gruppen zu berücksichtigen, wurde das ANCOVA-Modell im Rahmen eines gemischten Modells implementiert, wobei die Option &lt;wiederholt/Gruppe=&gt; verwendet wurde, um eine separate Schätzung der Restvarianzen für verschiedene Gruppen zu ermöglichen.</p> <p>Jeder Vergleich innerhalb der Familie der co-primären Endpunkte wurde mit einem Signifikanzlevel von 0,05 durchgeführt. Wenn alle drei Tests innerhalb der co-primären Endpunktfamilie statistische Signifikanz erreichten, wurde die Hypothesenprüfung bis zu den sekundären Endpunkten fortgesetzt; andernfalls waren alle statistischen Vergleiche für sekundäre Endpunkte nur als deskriptiv zu betrachten.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Daten bei der primären Wirksamkeitsanalyse</i> Fehlende Werte für den primären Endpunkt wurden mit einer multiplen Imputationsmethode unter Berücksichtigung der Therapie-Adhärenz imputiert. Bei Patienten mit fehlenden Daten, die zu Woche 12 (definiert als Labordatum &gt; 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) keine Behandlung mehr erhielten, wurde ihr LDL-C-Wert durch ihren Baseline-Wert imputiert. Bei Patienten mit fehlenden Daten, die sich noch in Behandlung befanden, wurde ihr LDL-C-Wert unter Verwendung eines auf einem Regressionsmodell basierenden Imputationsmodells einschließlich Behandlung, Stratifikationsfaktoren und Baseline-LDL-C als Hilfsvariablen imputiert. Die Imputation wurde 200 Mal durchgeführt, und die imputierten Datensätze wurden unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit Behandlung und Stratifizierung als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate analysiert.</p> <p>Es wurden etwa 200 imputierte Datensätze erstellt, und die Ergebnisse der Analyse jedes imputierten Datensatzes wurden mit Hilfe der Rubin-Methode kombiniert. Weitere Informationen zur Methode der multiplen Imputation finden sich im statistischen Analyseplan.</p> <p><i>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</i> Die sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte, die die prozentuale Änderung von LDL-C, Nicht-HDL-C, TC und Apo B zu Woche 12 gegenüber Baseline umfassten, wurden in vergleichbarer Weise wie die primären Wirksamkeitsendpunkte analysiert.</p> <p>Bei hsCRP wurde eine nichtparametrische (Wilcoxon-Rang-Summen-Test) Analyse mit Hodges-Lehmann-Schätzern und Konfidenzintervall durchgeführt, da hsCRP bekanntermaßen durch</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<p>Extremwerte verzerrt ist und keine Normalverteilung aufweist. HDL und TGs wurden unter Verwendung beschreibender Statistik für den beobachteten Wert und die Änderung/prozentuale Änderung gegenüber Baseline zu jeder im Protokoll geplanten Visite zusammengefasst.</p> <p>Wenn eine co-primäre Endpunktfamilie statistische Signifikanz erreichte, wurde innerhalb jeder Vergleichsgruppe eine Liste ausgewählter sekundärer Endpunkte in sequentieller Reihenfolge getestet:</p> <table border="1" data-bbox="639 591 1390 1066"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="639 591 1390 703">           Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Placebo <math>\alpha = 0,05</math>            Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Ezetimib <math>\alpha = 0,05</math>            Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Bempedoinsäure <math>\alpha = 0,05</math> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="639 703 1390 748">           Wenn alle drei Vergleiche signifikant, dann:         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 748 874 815"> <b>Fixkombination vs. Placebo <math>\alpha = 0,01</math></b> </td> <td data-bbox="874 748 1118 815"> <b>Fixkombination vs. Ezetimib <math>\alpha = 0,02</math></b> </td> <td data-bbox="1118 748 1390 815"> <b>Fixkombination vs. Bempedoinsäure <math>\alpha = 0,02</math></b> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 815 874 882">           Prozentuale Änderung von hsCRP         </td> <td data-bbox="874 815 1118 882">           Prozentuale Änderung von hsCRP         </td> <td data-bbox="1118 815 1390 882">           Prozentuale Änderung von hsCRP         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 882 874 949">           Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C         </td> <td data-bbox="874 882 1118 949">           Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C         </td> <td data-bbox="1118 882 1390 949">           Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 949 874 1016">           Prozentuale Änderung von Apo B         </td> <td data-bbox="874 949 1118 1016">           Prozentuale Änderung von Apo B         </td> <td data-bbox="1118 949 1390 1016">           Prozentuale Änderung von Apo B         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 1016 874 1066">           Prozentuale Änderung von TC         </td> <td data-bbox="874 1016 1118 1066">           Prozentuale Änderung von TC         </td> <td data-bbox="1118 1016 1390 1066">           Prozentuale Änderung von TC         </td> </tr> </table> <p>Die Alpha-Verteilung unter den drei Vergleichsgruppen war: Alpha = 0,01 für Fixkombination vs. Placebo, Alpha = 0,02 für Fixkombination vs. Ezetimib und Alpha = 0,02 für Fixkombination vs. Bempedoinsäure. Fehlende Werte für diese sekundären Endpunkte wurden mit der Methode der multiplen Imputation, wie für den primären Endpunkt beschrieben, imputiert.</p> <p>Alle anderen sekundären Endpunkte, die nicht in das hierarchische Verfahren einbezogen wurden, wurden mit einem Signifikanzlevel von 0,05 ohne Adjustierung für Multiplizität getestet. Für diese Analysen wurden nur beobachtete Daten verwendet. Andere sekundäre Endpunkte von HDL-C und TGs wurden unter Verwendung deskriptiver Statistiken der Ergebnisse zu Woche 12 zusammengefasst.</p> <p>Zusammenfassungen pro Visite aller Wirksamkeitsendpunkte (LDL-C, Nicht-HDL-C, TC, Apo B, hsCRP, HDL-C und TGs) wurden unter Verwendung des FAS und des Behandlungsvollender-Analysesets sowohl mit konventionellen als auch mit Standardeinheiten erstellt.</p> <p><i>Analysen exploratorischer Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Der Prozentsatz der Patienten mit LDL-C &lt; 70 mg/dl nach Woche 12 wurde pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Vergleiche des Anteils der Patienten, die LDL-C &lt; 70 mg/dl nach 12 Wochen Behandlung erreichten, zwischen Behandlungsgruppen (Fixkombination vs. Ezetimib, Fixkombination vs. Bempedoinsäure</p>	Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Placebo $\alpha = 0,05$ Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Ezetimib $\alpha = 0,05$ Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Bempedoinsäure $\alpha = 0,05$			Wenn alle drei Vergleiche signifikant, dann:			<b>Fixkombination vs. Placebo <math>\alpha = 0,01</math></b>	<b>Fixkombination vs. Ezetimib <math>\alpha = 0,02</math></b>	<b>Fixkombination vs. Bempedoinsäure <math>\alpha = 0,02</math></b>	Prozentuale Änderung von hsCRP	Prozentuale Änderung von hsCRP	Prozentuale Änderung von hsCRP	Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C	Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C	Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C	Prozentuale Änderung von Apo B	Prozentuale Änderung von Apo B	Prozentuale Änderung von Apo B	Prozentuale Änderung von TC	Prozentuale Änderung von TC	Prozentuale Änderung von TC
Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Placebo $\alpha = 0,05$ Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Ezetimib $\alpha = 0,05$ Prozentuale Änderung von LDL-C Fixkombination vs. Bempedoinsäure $\alpha = 0,05$																							
Wenn alle drei Vergleiche signifikant, dann:																							
<b>Fixkombination vs. Placebo <math>\alpha = 0,01</math></b>	<b>Fixkombination vs. Ezetimib <math>\alpha = 0,02</math></b>	<b>Fixkombination vs. Bempedoinsäure <math>\alpha = 0,02</math></b>																					
Prozentuale Änderung von hsCRP	Prozentuale Änderung von hsCRP	Prozentuale Änderung von hsCRP																					
Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C	Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C	Prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C																					
Prozentuale Änderung von Apo B	Prozentuale Änderung von Apo B	Prozentuale Änderung von Apo B																					
Prozentuale Änderung von TC	Prozentuale Änderung von TC	Prozentuale Änderung von TC																					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Fixkombination vs. Placebo) wurden mittels des exakten Tests nach Fisher oder des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson anhand beobachteter Daten durchgeführt. Der Nenner war die Anzahl der Patienten, für die zu Woche 12 ein LDL-C-Wert vorlag.</p> <p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation durchgeführt. Deskriptive Zusammenfassungen werden für alle Sicherheitsendpunkte bereitgestellt.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 20.1 kodiert. Die Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse umfasste nur während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor +30 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation begannen oder sich verschlimmerten.</p> <p>Die Anzahl und Prozentsätze der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wurden insgesamt und nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zusammenfassungen erfolgten Systemorganklasse (SOC) und/oder bevorzugtem Begriff (PT) und umfassten alle unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI; metabolische Azidose, hepatische Ereignisse, muskuläre Ereignisse [UE und CK], neues Auftreten oder Verschlechterung eines Diabetes/Hypoglykämie, renale Sicherheit, kardiovaskuläre und neurokognitive/neurologische Ereignisse). Es wurden auch Zusammenfassungen nach maximalem Schweregrad erstellt.</p> <p>Die Zusammenfassungen von während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen, therapiebedingten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen, während der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und UESI wurden nach Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI-Kategorie, kardiovaskulärem Risiko zu Baseline, Baseline-Statintensität und Vorgeschichte des Diabetes mellitus erstellt.</p> <p><i>Weitere Sicherheitsanalysen</i></p> <p>Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurden außerdem Laboruntersuchungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, und Elektrokardiogramm ausgewertet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Pharmakokinetik</b></p> <p>Deskriptive Zusammenfassungen der Talspiegel-Konzentrationen im Plasma von ETC-1002, ESP15228, Ezetimib (unkonjugiert) und Ezetimib-Glucuronid wurden zu Woche 4, 8 und 12 erstellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Sensitivitätswirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Die Sensitivitätsanalysen wurden für die co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte wie folgt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsvollender-Analyseset unter Verwendung des FAS ohne Imputation für fehlende Daten</li> <li>• Beobachtete Daten aus dem FAS ohne Imputation für fehlende Daten</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen der co-primären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Kardiovaskuläres Risiko zu Baseline (ASCVD und/oder HeFH vs. multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren)</li> <li>• Statin-Intensität zur Baseline (hoch vs. andere)</li> <li>• Ethnie (Weiß vs. Andere)</li> <li>• LDL-Kategorie zu Baseline (&lt; 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis &lt; 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl) (nur Wirksamkeit)</li> <li>• Vorgeschichte eines Diabetes (Ja vs. Nein)</li> <li>• BMI (&lt; 25 kg/m<sup>2</sup>, 25 kg/m<sup>2</sup> bis &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p>Die Behandlung und Subgruppeninteraktion wurde untersucht, indem Behandlung, Subgruppe, Baseline und Behandlung nach Subgruppeninteraktionsterm zuerst in das ANCOVA-Modell für die Gesamtpopulation aufgenommen wurden. Für die Subgruppenanalysen wurde keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt. Wenn die Anzahl der Patienten innerhalb einer Subgruppe/Behandlung für eine aussagekräftige Analyse zu klein war oder eine kleine Zellgröße Konvergenzprobleme verursachte, wurden die Analysen nicht durchgeführt oder die Subgruppenebenen wurden möglicherweise kombiniert.</p> <p><b>Post-hoc-Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Statin-Intensität zur Baseline wurde zunächst als „hoch“ oder „andere“ kategorisiert. Die hohe Statin-Intensität umfasste Atorvastatin 40 bis 80 mg/Tag und Rosuvastatin 20 bis 40 mg/Tag. Patienten, die Statine einnahmen, die nicht als „hoch“ kategorisiert wurden, und Patienten, die überhaupt keine Statine einnahmen, wurden als „andere“ Statin-Intensität kategorisiert. Patienten, die in der Kategorie „andere“ waren, wurden post hoc weiter unterteilt in Patienten, die ein Statin mit nicht hoher Intensität einnahmen, und Patienten, die überhaupt kein Statin einnahmen; diese beiden Kategorien wurden als „andere“ und „keine“ bezeichnet. Die LDL-C-Änderung gegenüber Baseline wurde im FAS und im</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsvollender-Analyseset in den drei Statin-Kategorien analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-hoc-Sensitivitätsanalysen der Baseline-Demographie und der Krankheitscharakteristika wurden unter Verwendung des FAS und der Sicherheitspopulation durchgeführt, wobei die Daten von drei Studienzentren entfernt wurden.*</li> <li>• Post-hoc-Sensitivitätsanalysen der co-primären Wirksamkeits-Endpunkte (Änderung von LDL-C gegenüber Baseline; Fixkombination vs. jede der drei anderen Behandlungsgruppen) und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Änderung gegenüber Baseline von hsCRP, Nicht-HDL-C, TC und Apo B; Fixkombination vs. jede der drei anderen Behandlungsgruppen) wurden anhand des FAS durchgeführt, wobei die Daten von drei Studienzentren entfernt wurden.*</li> <li>• Die folgenden Post-hoc-Sensitivitätsanalysen wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation durchgeführt, wobei die Daten von drei Studienzentren entfernt wurden*: Überblick über behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, Zusammenfassung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, am häufigsten gemeldete behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, UESI und unter der Behandlung auftretende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.</li> </ul> <p><i>* Nach der Sperrung der Datenbank und der Überprüfung der Listen der Plasmakonzentrationen von Bempedoinsäure und Ezetimib wurde deutlich, dass eine ungewöhnliche Anzahl von Patienten, die eine routinemäßige Einnahme der Studienmedikation berichteten, keine nachweisbare Studienmedikation in ihren PK-Blutproben hatte. Nachfolgende Untersuchungen ergaben, dass die meisten der oben genannten Patienten aus drei Zentren im Raum Miami, Florida stammten. Dies führte zur Durchführung einer detaillierten Ursachenanalyse. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Studienzentren in Miami und/oder die Patienten möglicherweise ein gewisses Maß an Fehlverhalten der Patienten aufrechterhalten haben, weshalb die Daten aus diesen Studienzentren fragwürdig waren. Daraufhin wurden Post-hoc-Sensitivitätsanalysen der wichtigsten Ergebnisse der Wirksamkeit, Sicherheit und PK durchgeführt, wobei alle Daten der betreffenden Studienzentren entfernt wurden.</i></p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden 821 Patienten gescreent und 382 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 zur Fixkombination (n = 108), Bempedoinsäure (n = 110), Ezetimib (n = 109) und Placebo (n = 55) randomisiert. Ein Patient der Gruppe der Fixkombination erhielt keine Studienmedikation.</p> <p>Siehe Flow-Chart.</p>
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib</p> <p>a) n = 108</p> <p>b) n = 107 (mindestens eine Dosis), n = 97 (vollständige Behandlung)</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) n = 108 Bempedoinsäure a) n = 110 b) n = 110 (mindestens eine Dosis), n = 96 (vollständige Behandlung) c) n = 110 Ezetimib a) n = 109 b) n = 109 (mindestens eine Dosis), n = 96 (vollständige Behandlung) c) n = 109 Placebo a) n = 55 b) n = 55 (mindestens eine Dosis), n = 49 (vollständige Behandlung) c) n = 55
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.10.2017 Studienende: 03.07.2018
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b>  ALT: Alanin-Aminotransferase  ANCOVA: Analyse der Kovarianz  Apo B: Apolipoprotein B  ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung  AST: Aspartat-Aminotransferase  BMI: Body-Mass-Index  CABG: koronare Bypassoperation  CETP: Cholesterinester-Transferprotein  CK: Kreatinkinase  CVD: kardiovaskuläre Erkrankung  DBP: diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)  eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	EKG: Elektrokardiogramm	
	FAS: vollständige Analyseset	
	Hb: Hämoglobin	
	HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen	
	HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin	
	HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	
	hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein	
	IWRS: Interactive Web Response System	
	LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin	
	LDL-M: gemessenes LDL	
	LS: kleinste Quadrat (least square)	
	PCI: perkutane Koronarintervention	
	PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9	
	PK: Pharmakokinetik	
	PT: bevorzugter Begriff	
	SBP: systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)	
	siRNA: small interfering RNA	
	SOC: Systemorganklasse	
	TC: Gesamtcholesterin	
	TG: Triglyceride	
	TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon	
	UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	
	ULN: Oberer Normwert	
	WHO: World Health Organization	

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



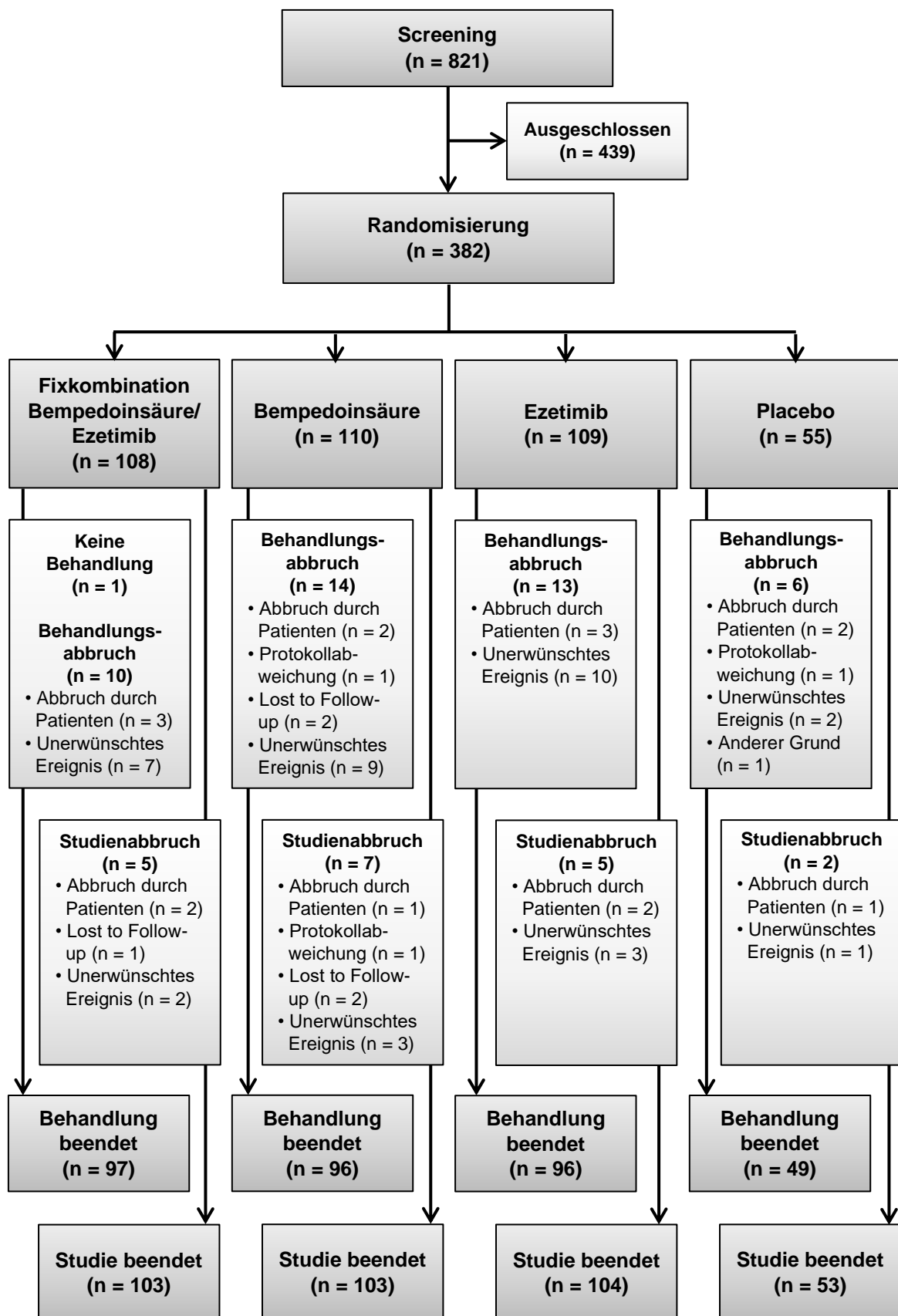


Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 1002FDC-053

**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 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1002FDC-053

Studie: \_\_\_\_\_1002FDC-053\_\_\_\_\_

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) 1002FDC-053 Finale Version (08.01.2019)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT03337308 zur Studie 1002FDC-053	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich bei der Studie 1002FDC-053 um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1 in vier Behandlungsgruppen randomisiert:

- Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib
- Bempedoinsäure
- Ezetimib
- Placebo

Die Randomisierung war stratifiziert nach Statin-Dosis zu Baseline (hohe Intensität vs. andere) und kardiovaskulärem Risiko (ASCVD und/oder HeFH vs. multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren).

A

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

Die Randomisierungssequenz wurde mittels Medidata Balance<sup>®</sup>, einem integrierten Randomisierungs- und Prüfpräparat-Managementsystem, erzeugt.

A

---

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

---

Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS). Die Behandlungszuordnung war durch das IWRS gegenüber dem Prüfartz, dem Personal des Studienzentrums, dem Sponsor und dem Patienten verblindet.

---

A

---

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

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung, die sie erhielten, verblindet. Zu jeder aktiven Behandlung (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Bempedoinsäure, Ezetimib) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

---

A

---

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

---

Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte doppelt verblindet. Der Sponsor und das gesamte Personal des Studienzentrums waren gegenüber der Behandlungsgruppe jedes Patienten verblindet. Zu jeder aktiven Behandlung (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Bempedoinsäure, Ezetimib) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TGs, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.

---

A

---

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

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte, da die Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden.

---

A

---

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

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 1002FDC-053 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie 1002FDC-053 wird daher als niedrig bewertet.

---

A,B

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Morbidität: LDL-C****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte doppelt verblindet. Der Sponsor und das gesamte Personal des Studienzentrums waren gegenüber der Behandlungsgruppe jedes Patienten verblindet. Zu jeder aktiven Behandlung (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Bempedoinsäure, Ezetimib) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TGs, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.

A

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Analyse eingingen.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes, da die Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

A

---

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

ja       nein

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

---

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

A, B

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Analyse eingingen. Es lag ein prädefinierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte doppelt verblindet. Der Sponsor und das gesamte Personal des Studienzentrums waren gegenüber der Behandlungsgruppe jedes Patienten verblindet. Zu jeder aktiven Behandlung (Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib, Bempedoinsäure, Ezetimib) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TGs, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.

---

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mehr als 95 % der randomisierten Patienten in die Analyse eingingen

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes, da die Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt wurden.

---

A

---

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

---

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

---

A, B

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mehr als 95 % der randomisierten Patienten in die Analyse eingingen. Es lag ein prädefinierter statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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:

---

---

## **Anhang 4-G: Weitere Dokumente**

Siehe separate Datei 2020-10-29\_Modul4A\_BempedoinsäureEzetimib\_Anhang4-G.pdf