

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

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
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	42
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	45
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	46
4.2 Methodik	55
4.2.1 Fragestellung	55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	58
4.2.3 Informationsbeschaffung	65
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	65
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	73
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	94
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	100
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	104
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	107
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	110
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	153
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	153
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	154
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	157
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT.....	158

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT.....	179
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	196
4.3.1.3.1.5	Sicherheit – RCT	197
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	407
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT.....	410
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT.....	413
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit – RCT	423
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	468
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	469
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	469
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	469
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	469
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	470
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	472
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	474
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche.....	475
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	476
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	476
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	477
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	479
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	479
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	479
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	479
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	480
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	481
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	482
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	484
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien	485
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	486
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	487
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	487
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	488
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	488
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	489
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	489
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	489
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	490
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	492
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	494

4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Unterlagen	495
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	496
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	497
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	497
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	498
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	498
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	498
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	498
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	499
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	512
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	512
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	512
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	512
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	513
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	513
4.6	Referenzliste.....	514
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		520
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		529
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		534
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		553
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		582
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		647
Anhang 4-G : Weitere Dokumente		674

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A).....	49
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B).....	50
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM.....	52
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation A).....	59
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens (Teilpopulation B).....	62
Tabelle 4-6: Übersicht der dargestellten Patientencharakteristika der Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	73
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)	97
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)	99
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	99
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	106
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	106
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)	107
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	108
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	109
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	110
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT zu Baseline – RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT zu Baseline – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen: Zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen: Zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Mortalität“	157
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidity: LDL-C“	158
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: LDL-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	164
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ (Hauptanalyse) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (ergänzende Analysen) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	169
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	171
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	172
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“	179
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	186
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“	196
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Sicherheit“	197

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM).....	408
Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (CLEAR SERENITY [ergänzend dargestellt]).....	410
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	411
Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)...	413
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	418
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	419
Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	424
Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie Schwere unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	425
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	426
Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	427
Tabelle 4-75: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zu Behandlungsabbruch führten“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)	428
Tabelle 4-76: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (CLEAR HARMONY).....	430

Tabelle 4-77: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (CLEAR WISDOM).....	436
Tabelle 4-78: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (Meta-Analyse).....	438
Tabelle 4-79: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (CLEAR HARMONY).....	441
Tabelle 4-80: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Meta-Analyse).....	443
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	445
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	448
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	455
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	461
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-86: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	468
Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)	470
Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	473
Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	474
Tabelle 4-90: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B).....	476
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	476

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	477
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	477
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	478
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	478
Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)	480
Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B).....	483
Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)	484
Tabelle 4-99: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)	486
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	486
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	487
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	487
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	488
Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)	490
Tabelle 4-105: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Unterlagen (Teilpopulation B) ...	493
Tabelle 4-106: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)	494
Tabelle 4-107: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation B).....	496
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	497
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	497
Tabelle 4-110: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM	503
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A).....	510
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	512
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR HARMONY ...	583
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR WISDOM	603

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	625
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR HARMONY	648
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR WISDOM	654
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt).....	660

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A).....	103
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B).....	104
Abbildung 4-3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Morbidität: LDL-C – prozentuale Änderung gegenüber Baseline" aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Morbidität: LDL-C – prozentuale Änderung gegenüber Baseline" aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-5: Meta-Analyse der SMD für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 52“ (Hauptanalyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.....	174
Abbildung 4-6: Meta-Analyse der SMD für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.	174
Abbildung 4-7: Meta-Analyse der SMD für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.	175
Abbildung 4-8: Meta-Analyse der OR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 52“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.	176
Abbildung 4-9: Meta-Analyse des RR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 52“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.	176
Abbildung 4-10: Meta-Analyse der OR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.....	177
Abbildung 4-11: Meta-Analyse des RR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus	

Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.....	177
Abbildung 4-12: Meta-Analyse der OR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.....	178
Abbildung 4-13: Meta-Analyse des RR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.....	178
Abbildung 4-14: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	188
Abbildung 4-15: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	188
Abbildung 4-16: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	189
Abbildung 4-17: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	189
Abbildung 4-18: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	190
Abbildung 4-19: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	190
Abbildung 4-20: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	191
Abbildung 4-21: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell	

mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. Das RR der Meta-Analyse unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,5612 (95-%-KI: [0,3165; 0,9951]).	191
Abbildung 4-22: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	192
Abbildung 4-23: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	192
Abbildung 4-24: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	193
Abbildung 4-25: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	193
Abbildung 4-26: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	194
Abbildung 4-27: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	194
Abbildung 4-28: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	195
Abbildung 4-29: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	195
Abbildung 4-30: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „jegliche unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	268
Abbildung 4-31: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „jegliche unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	268

Abbildung 4-32: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „milde unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	269
Abbildung 4-33: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „milde unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	269
Abbildung 4-34: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „moderate unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	270
Abbildung 4-35: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „moderate unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	270
Abbildung 4-36: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „schwere unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	271
Abbildung 4-37: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „schwere unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	271
Abbildung 4-38: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	272
Abbildung 4-39: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	272
Abbildung 4-40: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	273

Abbildung 4-41: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	273
Abbildung 4-42: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	274
Abbildung 4-43: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	274
Abbildung 4-44: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	276
Abbildung 4-45: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	276
Abbildung 4-46: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	277
Abbildung 4-47: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	277
Abbildung 4-48: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ödem peripher“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	278
Abbildung 4-49: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ödem peripher“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	278
Abbildung 4-50: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere Schwellung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	279

Abbildung 4-51: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere Schwellung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	279
Abbildung 4-52: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	280
Abbildung 4-53: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	280
Abbildung 4-54: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Augenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	281
Abbildung 4-55: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Augenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	281
Abbildung 4-56: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Katarakt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	282
Abbildung 4-57: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Katarakt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	282
Abbildung 4-58: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	283
Abbildung 4-59: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	283
Abbildung 4-60: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	284
Abbildung 4-61: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	284

Abbildung 4-62: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	285
Abbildung 4-63: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	285
Abbildung 4-64: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspnoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	286
Abbildung 4-65: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspnoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	286
Abbildung 4-66: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Husten“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	287
Abbildung 4-67: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Husten“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	287
Abbildung 4-68: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	288
Abbildung 4-69: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	288
Abbildung 4-70: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	289
Abbildung 4-71: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	289
Abbildung 4-72: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ausschlag“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	290

Abbildung 4-73: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ausschlag“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	290
Abbildung 4-74: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	291
Abbildung 4-75: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	291
Abbildung 4-76: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hämaturie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	292
Abbildung 4-77: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hämaturie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	292
Abbildung 4-78: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Nierenzyste“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	293
Abbildung 4-79: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Nierenzyste“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	293
Abbildung 4-80: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	294
Abbildung 4-81: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	294
Abbildung 4-82: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Anämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	295
Abbildung 4-83: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Anämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	295

Abbildung 4-84: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	296
Abbildung 4-85: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	296
Abbildung 4-86: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Abdominalschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	297
Abbildung 4-87: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Abdominalschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	297
Abbildung 4-88: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diarrhoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	298
Abbildung 4-89: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diarrhoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	298
Abbildung 4-90: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspepsie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	299
Abbildung 4-91: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspepsie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	299
Abbildung 4-92: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	300
Abbildung 4-93: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	300
Abbildung 4-94: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Obstipation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	301

Abbildung 4-95: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Obstipation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	301
Abbildung 4-96: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen Oberbauch“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	302
Abbildung 4-97: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen Oberbauch“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	302
Abbildung 4-98: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Übelkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	303
Abbildung 4-99: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Übelkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	303
Abbildung 4-100: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	304
Abbildung 4-101: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	304
Abbildung 4-102: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoästhesie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	305
Abbildung 4-103: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoästhesie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	305
Abbildung 4-104: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ischialgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	306
Abbildung 4-105: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ischialgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	306

Abbildung 4-106: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kopfschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	307
Abbildung 4-107: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kopfschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	307
Abbildung 4-108: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schwindelgefühl“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	308
Abbildung 4-109: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schwindelgefühl“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	308
Abbildung 4-110: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Synkope“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	309
Abbildung 4-111: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Synkope“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	309
Abbildung 4-112: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	310
Abbildung 4-113: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	310
Abbildung 4-114: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	311
Abbildung 4-115: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	311
Abbildung 4-116: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypertonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	312

Abbildung 4-117: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypertonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	312
Abbildung 4-118: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	313
Abbildung 4-119: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	313
Abbildung 4-120: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	314
Abbildung 4-121: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	314
Abbildung 4-122: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	315
Abbildung 4-123: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	315
Abbildung 4-124: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	316
Abbildung 4-125: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	316
Abbildung 4-126: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	317
Abbildung 4-127: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-	

047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	317
Abbildung 4-128: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	318
Abbildung 4-129: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	318
Abbildung 4-130: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Vorhofflimmern“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	319
Abbildung 4-131: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Vorhofflimmern“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	319
Abbildung 4-132: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	320
Abbildung 4-133: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	320
Abbildung 4-134: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Atemwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	321
Abbildung 4-135: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Atemwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	321
Abbildung 4-136: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Bronchitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	322
Abbildung 4-137: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Bronchitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	322
Abbildung 4-138: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroenteritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047);	

Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	323
Abbildung 4-139: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroenteritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	323
Abbildung 4-140: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Grippe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	324
Abbildung 4-141: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Grippe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	324
Abbildung 4-142: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Harnwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	325
Abbildung 4-143: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Harnwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	325
Abbildung 4-144: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der oberen Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	326
Abbildung 4-145: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der oberen Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	326
Abbildung 4-146: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der unteren Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	327
Abbildung 4-147: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der unteren Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	327
Abbildung 4-148: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Nasopharyngitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	328
Abbildung 4-149: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Nasopharyngitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR	

WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	328
Abbildung 4-150: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Pneumonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	329
Abbildung 4-151: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Pneumonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	329
Abbildung 4-152: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Sinusitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	330
Abbildung 4-153: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Sinusitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	330
Abbildung 4-154: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	331
Abbildung 4-155: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	331
Abbildung 4-156: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Steatosis hepatis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	332
Abbildung 4-157: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Steatosis hepatis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	332
Abbildung 4-158: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	333
Abbildung 4-159: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	333
Abbildung 4-160: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schlaflosigkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047);	

Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	334
Abbildung 4-161: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schlaflosigkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	334
Abbildung 4-162: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	335
Abbildung 4-163: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	335
Abbildung 4-164: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Arthralgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	336
Abbildung 4-165: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Arthralgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	336
Abbildung 4-166: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Muskelspasmen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	337
Abbildung 4-167: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Muskelspasmen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	337
Abbildung 4-168: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Myalgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	338
Abbildung 4-169: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Myalgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	338
Abbildung 4-170: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Osteoarthrose“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	339

Abbildung 4-171: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Osteoarthritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	339
Abbildung 4-172: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Rückenschmerzen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	340
Abbildung 4-173: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Rückenschmerzen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	340
Abbildung 4-174: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerz in einer Extremität“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	341
Abbildung 4-175: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerz in einer Extremität“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	341
Abbildung 4-176: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	342
Abbildung 4-177: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	342
Abbildung 4-178: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	343
Abbildung 4-179: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	343
Abbildung 4-180: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	344
Abbildung 4-181: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	344

Abbildung 4-182: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus Typ 2“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	345
Abbildung 4-183: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus Typ 2“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	345
Abbildung 4-184: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gicht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	346
Abbildung 4-185: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gicht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	346
Abbildung 4-186: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperkaliämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	347
Abbildung 4-187: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperkaliämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	347
Abbildung 4-188: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperurikämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	348
Abbildung 4-189: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperurikämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	348
Abbildung 4-190: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoglykämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	349
Abbildung 4-191: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoglykämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	349
Abbildung 4-192: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Untersuchungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	350

Abbildung 4-193: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Untersuchungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	350
Abbildung 4-194: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	351
Abbildung 4-195: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	351
Abbildung 4-196: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Blutdruck erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002- 047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	352
Abbildung 4-197: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Blutdruck erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002- 047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	352
Abbildung 4-198: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Glukose im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002- 047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	353
Abbildung 4-199: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Glukose im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002- 047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	353
Abbildung 4-200: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Harnsäure im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	354
Abbildung 4-201: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Harnsäure im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	354
Abbildung 4-202: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	355
Abbildung 4-203: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	355

Abbildung 4-204: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	356
Abbildung 4-205: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	356
Abbildung 4-206: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kontusion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	357
Abbildung 4-207: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kontusion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	357
Abbildung 4-208: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Sturz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	358
Abbildung 4-209: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Sturz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	358
Abbildung 4-210: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	360
Abbildung 4-211: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	360
Abbildung 4-212: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	361
Abbildung 4-213: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	361

Abbildung 4-214: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	362
Abbildung 4-215: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	362
Abbildung 4-216: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	363
Abbildung 4-217: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	363
Abbildung 4-218: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Herzkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	364
Abbildung 4-219: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Herzkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	364
Abbildung 4-220: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	365
Abbildung 4-221: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	365
Abbildung 4-222: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	366
Abbildung 4-223: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	366
Abbildung 4-224: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	367

Abbildung 4-225: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	367
Abbildung 4-226: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	368
Abbildung 4-227: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	368
Abbildung 4-228: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	370
Abbildung 4-229: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	370
Abbildung 4-230: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	371
Abbildung 4-231: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	371
Abbildung 4-232: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	372
Abbildung 4-233: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	372
Abbildung 4-234: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	373

Abbildung 4-235: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	373
Abbildung 4-236: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	374
Abbildung 4-237: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	374
Abbildung 4-238: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	375
Abbildung 4-239: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	375
Abbildung 4-240: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	376
Abbildung 4-241: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	376
Abbildung 4-242: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	377
Abbildung 4-243: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	377
Abbildung 4-244: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	378
Abbildung 4-245: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR	

WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	378
Abbildung 4-246: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	379
Abbildung 4-247: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. ..	379
Abbildung 4-248: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	380
Abbildung 4-249: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	380
Abbildung 4-250: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	381
Abbildung 4-251: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	381
Abbildung 4-252: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	382
Abbildung 4-253: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	383
Abbildung 4-254: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	383
Abbildung 4-255: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte	

Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. Das RR der Meta-Analyse unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,7184 (95%-KI: [0,5178, 0,9968]).....	384
Abbildung 4-256: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	384
Abbildung 4-257: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	385
Abbildung 4-258: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	386
Abbildung 4-259: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	386
Abbildung 4-260: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	387
Abbildung 4-261: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	387
Abbildung 4-262: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	388
Abbildung 4-263: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	388
Abbildung 4-264: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hepatische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	389
Abbildung 4-265: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hepatische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	390

Abbildung 4-266: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hepatische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	390
Abbildung 4-267: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hepatische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	391
Abbildung 4-268: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hypoglykämie – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	392
Abbildung 4-269: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hypoglykämie – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	392
Abbildung 4-270: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hypoglykämie – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	393
Abbildung 4-271: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hypoglykämie – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	393
Abbildung 4-272: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	394
Abbildung 4-273: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	394
Abbildung 4-274: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	395
Abbildung 4-275: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	395
Abbildung 4-276: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	396

Abbildung 4-277: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	396
Abbildung 4-278: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	397
Abbildung 4-279: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	398
Abbildung 4-280: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	398
Abbildung 4-281: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	399
Abbildung 4-282: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	399
Abbildung 4-283: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	400
Abbildung 4-284: Meta-Analyse der OR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	401
Abbildung 4-285: Meta-Analyse des RR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	401
Abbildung 4-286: Meta-Analyse der OR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	402
Abbildung 4-287: Meta-Analyse des RR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	402

Abbildung 4-288: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	403
Abbildung 4-289: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	403
Abbildung 4-290: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	404
Abbildung 4-291: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	404
Abbildung 4-292: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – schwerwiegend“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	405
Abbildung 4-293: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – schwerwiegend“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	405
Abbildung 4-294: Meta-Analyse der OR der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl) für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	421
Abbildung 4-295: Meta-Analyse des RR der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl) für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	422
Abbildung 4-296: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline“ (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	449
Abbildung 4-297: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline“ (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit –	

unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.....	450
Abbildung 4-298: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	450
Abbildung 4-299: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	451
Abbildung 4-300: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	452
Abbildung 4-301: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	452
Abbildung 4-302: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	453
Abbildung 4-303: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	453
Abbildung 4-304: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-PT „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	463

Abbildung 4-305: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-PT „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	463
Abbildung 4-306: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	464
Abbildung 4-307: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	464
Abbildung 4-308: Meta-Analyse der OR der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	467
Abbildung 4-309: Meta-Analyse des RR der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.	468
Abbildung 4-310: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)	472
Abbildung 4-311: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation B)	482
Abbildung 4-312: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation B)	492
Abbildung 4-313: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR HARMONY	602
Abbildung 4-314: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR WISDOM	624
Abbildung 4-315: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	646

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CRF	Erhebungsbogen (case report form)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
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 Mittelwertdifferenz 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
UK	Vereinigtes Königreich
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 periphere arterielle 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. Der therapeutische Bedarf ergibt sich zum einen durch die Therapielimitation der Statine aufgrund der „rule of 6%“ (LDL-C-Senkung durch die Start-Dosierung wird mit jeder Dosisverdopplung nur um weitere etwa 6 % verbessert; Konrad *et al.* 2011) und zum anderen durch die patientenindividuellen Nebenwirkungsprofile bzw. Therapie-Toleranzschwellen von Statinen und Ezetimib.

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

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 dem Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.02.2020 zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), die für die Beschreibung des Zusatznutzens 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 Monosubstanz Bempedoinsäure 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 Monosubstanz Bempedoinsäure 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 Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultimo ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie?

Datenquellen

Zur Identifikation von für die Nutzenbewertung der Bempedoinsäure 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.

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

Teilpopulation A

Die Bewertung des Zusatznutzens der Monosubstanz Bempedoinsäure in Teilpopulation A beruht auf einer Meta-Analyse der zulassungsrelevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM. CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind beides randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien zur Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zur bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nach Maßgabe des Arztes, bei Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind. Die Behandlungsdauer betrug in beiden randomisierten kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trials, RCT) 52 Wochen und erlaubt somit Aussagen über die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit. Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden mittels Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland (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. Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet der Bempedoinsäure im deutschen Versorgungskontext wider. Die jeweiligen Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in den Studien erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Als supportive Evidenz werden zusätzlich die Ergebnisse der ebenfalls zulassungsrelevanten RCT CLEAR SERENITY (Statin-intolerante Patienten) unter 4.3.1 ergänzend dargestellt. Da in der CLEAR SERENITY die Mehrheit der Patienten Bempedoinsäure zur Primärprävention erhielt, erfüllt die Patientenpopulation nicht die Vorgaben der AM-RL Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a). Die dargestellten Ergebnisse der Studie CLEAR SERENITY tragen zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Bempedoinsäure bei, werden aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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 Bempedoinsäure in Teilpopulation B ist daher nicht möglich.

Ein-/Ausschlusskriterien für StudienTeilpopulation A

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

Patientenpopulation
E1/A1: 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
Intervention
E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkompator
E3/A3: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
Endpunkte
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. LDL-C) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
Studientyp
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
Studiendauer
E6/A6: ≥ 24 Wochen
Studienstatus
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
Sprache
E8/A8: Englisch oder Deutsch
Publikationstyp
E9/A9: 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)

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Indirekter Vergleich	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Weitere Untersuchungen
Patientenpopulation			
E1/A1: 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			
Intervention			
E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkompator			
E3/A3: Evolocumab ¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	E3/A3: Keine Einschränkung	E3/A3: Evolocumab ¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	E3/A3: Keine Einschränkung
Endpunkte			
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. LDL-C) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 			
Studientyp			
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)	E5/A5: Nicht randomisierte vergleichende Studie	E5/A5: Keine Einschränkung	
Studiendauer			
E6/A6: ≥ 24 Wochen			
Studienstatus			
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind			
Sprache			
E8/A8: Englisch oder Deutsch			
Publikationstyp			
E7/A7: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister			
LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.			
¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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, sodass der Zusatznutzen aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation abgeleitet wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilpopulation A

In Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM für die Hauptanalysen der einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst und bezüglich des Zusatznutzens bewertet.

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95%-KI]	Zusatz- nutzen ²
Mortalität		
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge		↔
Morbidität		
LDL-C Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	SMD -0,445 95%-KI: [-0,521; -0,368]	↑
Kardiovaskuläre Ereignisse		
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	RR 0,81 95%-KI: [0,43; 1,54]	↔
Kardiovaskulärer Tod	RR 1,17 95%-KI: [0,35; 3,88]	↔
Koronare Revaskularisation	RR 0,72 95%-KI: [0,49; 1,07]	↔
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	RR 0,56 95%-KI: [0,32; 1,00]*	↑
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline ≥ 100 mg/dl</i>	RR 0,32 95%-KI: [0,14; 0,71]	
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline < 100 mg/dl</i>	RR 1,10 95%-KI: [0,43; 2,82]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR 1,07 95%-KI: [0,32; 3,56]	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine Daten verfügbar		↔
Sicherheit		
UE (ergänzend dargestellt)	RR 0,98 95%-KI: [0,94; 1,02]	(↔)
Jegliche UE nach MedDRA-SOC und PT ³		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	RR 0,79 95%-KI: [0,63; 0,98]	↔
<i>Ermüdung (PT)</i>	RR 0,61 95%-KI: [0,39; 0,96]	↔
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</i>	RR 2,81 95%-KI: [1,38; 5,72]	↓
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</i>	RR 0,56 95%-KI: [0,32; 0,96]	↔
<i>Gefäßerkrankungen (SOC)</i>	RR 0,73 95%-KI: [0,56; 0,96]	↔
<i>Gicht (PT)</i>	RR 3,48 95%-KI: [1,22; 9,91]	↓
<i>Harnsäure im Blut erhöht (PT)</i>	RR 3,03 95%-KI: [1,17; 7,84]	↓
Schwere UE	RR 1,21 95%-KI: [0,98; 1,49]	↔
Schwerwiegende UE	RR 1,04 95%-KI: [0,87; 1,24]	↔
UE mit Todesfolge	RR 1,38 95%-KI: [0,47; 4,03]	↔

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95-%-KI]	Zusatz- nutzen ²
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 1,43 95-%-KI: [1,12; 1,84]	↓
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)		
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)	RR 0,71 95-%-KI: [0,51; 0,98]	↔
Gicht ⁴	RR 3,48 95-%-KI: [1,22; 9,91]	↓
Hepatische Ereignisse	RR 1,55 95-%-KI: [0,86; 2,79]	↔
Hypoglykämie	RR 0,72 95-%-KI: [0,44; 1,19]	↔
Kreatinkinase erhöht	RR 1,17 95-%-KI: [0,66; 2,08]	↔
Metabolische Azidose ⁵	RR 1,51 95-%-KI: [0,06; 36,88]	↔
Muskuläre Ereignisse	RR 1,32 95-%-KI: [1,04; 1,66]	↔
Neurokognitive/neurologische Ereignisse	RR 0,79 95-%-KI: [0,34; 1,84]	↔
Renale Ereignisse ⁴	RR 2,21 95-%-KI: [1,22; 4,02]	↓
<p>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.</p> <p>↑, Zusatznutzen; ↔, kein Zusatznutzen; ↓, geringerer Nutzen</p> <p>* Das RR unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,5612 (95-%-KI: [0,3165; 0,9951]).</p> <p>¹ Hintergrundtherapie maximal tolerierte Statine nach Maßgabe des Arztes, ggf. mit zusätzlicher lipidmodifizierender Therapie (Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher)</p> <p>² Die Einstufung wurde entsprechend den Schwellenwerten zur Feststellung des Ausmaßes eines Effektes laut IQWiG-Methodenpapier vorgenommen: Gesamtmortalität sowie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen: Schwellenwert 1,00; nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: 0,90 (IQWiG 2017).</p> <p>³ Dargestellt sind jegliche 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.</p> <p>⁴ Das UESI Gicht wurde in der CLEAR WISDOM separat betrachtet. In der CLEAR HARMONY wurde Gicht als MedDRA-PT Gicht unter dem UESI renale Ereignisse erfasst. Das UESI Gicht wird in der Meta-Analyse separat betrachtet. Die Meta-Analyse des UESI renale Ereignisse erfolgte für beide Studien unter Ausschluss des MedDRA-PT Gicht.</p> <p>⁵ Metabolische Azidose wurde in der Meta-Analyse nicht analysiert, da in der CLEAR WISDOM keine Ereignisse auftraten. Dargestellt sind die Ergebnisse für die CLEAR HARMONY.</p>		

Teilpopulation B

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation A

In der Gesamtschau zeigen sich in der Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM in der Morbidität deutliche positive Effekte zugunsten der Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, die gemäß der Zusatznutzenklassifizierung (5. Kapitel, § 5 Absatz 7 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c) einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen. Es zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil bei der prozentualen Senkung des LDL-C, der dauerhaft (über 52 Wochen) besteht. Damit einher geht ein signifikanter Vorteil bezüglich des Anteils der Patienten, die das schwere kardiovaskuläre Ereignis „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ erleiden (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen). Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen maßgeblich einschränken würden. Die Senkung des LDL-C und die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen sind 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.

Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise für die relevanten Endpunkte als Beleg eingeschätzt (Meta-Analyse aus zwei RCT mit hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential). Insgesamt ergibt sich für die Monosubstanz Bempedoinsäure in der Teilpopulation A ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY unterstützen den Zusatznutzen der Bempedoinsäure und zeigen den medizinischen Nutzen der Bempedoinsäure bei Statin-intoleranten Patienten.

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 von Bempedoinsäure anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im folgenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020):

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist

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, peripherer arterieller 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 dem 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 Monosubstanz Bempedoinsäure 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?

Diese Fragestellung wird anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM beantwortet. CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind beides randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien, die die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Bempedoinsäure 180 mg im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipid-modifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind, untersuchen. Die beiden Studien werden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Ergebnisse der Einzelstudien und der Meta-Analyse werden unter 4.3.1 dargestellt. Der Zusatznutzen wird aus der Meta-Analyse abgeleitet.

Als supportive Evidenz werden zusätzlich die Ergebnisse der ebenfalls zulassungsrelevanten RCT CLEAR SERENITY (Statin-intolerante Patienten) unter 4.3.1 ergänzend dargestellt.

Fragestellung Teilpopulation B

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat die Monosubstanz Bempedoinsäure 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 Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultimo 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, in denen spezifisch diese Teilpopulation untersucht wurde. Eine Darstellung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure in Teilpopulation B ist daher nicht möglich.

Intervention

Gemäß Zulassung wird die Monosubstanz Bempedoinsäure adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie bei Statin-Intoleranz oder Kontraindikation eingesetzt. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis beträgt 180 mg einmal täglich. Bempedoinsäure 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 Monosubstanz Bempedoinsäure eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

Für Teilpopulation B hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 20.02.2020 für die Monosubstanz Bempedoinsäure Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation A werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte herangezogen:

- Mortalität
- Morbidität: LDL-C

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

- Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse
- 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

Es werden für Teilpopulation A ausschließlich RCT herangezogen. Da es die RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM zum direkten Vergleich von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, gibt, werden diese zur Darstellung des Zusatznutzens vorgelegt. Außerdem wird die RCT CLEAR SERENITY zum direkten Vergleich von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Statin-intoleranten Patienten ergänzend dargestellt. Die vierte zulassungsrelevante Studie CLEAR TRANQUILITY zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bempedoinsäure zusätzlich zu Ezetimib bei Statin-intoleranten Patienten mit Hypercholesterinämie wird dagegen nicht berücksichtigt, da in dieser Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der Bempedoinsäure nur über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht wurden.

Für Teilpopulation B sind keine RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Unterlagen verfügbar.

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)

Patientenpopulation
E1/A1: 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
Intervention
E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkompator
E3/A3: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
Endpunkte
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. LDL-C) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
Studientyp
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
Studiendauer
E6/A6: ≥ 24 Wochen
Studienstatus
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
Sprache
E8/A8: Englisch oder Deutsch
Publikationstyp
E9/A9: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.

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 nicht erreichen, eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

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 Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

Vergleichstherapie/Brückenkomparator

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 RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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 Ergebnisberichte 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)

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Indirekter Vergleich	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Weitere Untersuchungen
Patientenpopulation			
E1/A1: 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			
Intervention			
E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation	E2/A2: Monosubstanz Bempedoinsäure 180 mg gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkomparator			
E3/A3: Evolocumab ¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	E3/A3: Keine Einschränkung	E3/A3: Evolocumab ¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	E3/A3: Keine Einschränkung
Endpunkte			
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. LDL-C) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 			
Studientyp			
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)	E5/A5: Nicht randomisierte vergleichende Studie	E5/A5: Keine Einschränkung	
Studiendauer			
E6/A6: ≥ 24 Wochen			
Studienstatus			
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind			
Sprache			
E8/A8: Englisch oder Deutsch			

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Indirekter Vergleich	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Weitere Untersuchungen
Publikationstyp			
E7/A7: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister			
LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.			
¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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 nicht erreichen, eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

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 Monosubstanz Bempedoinsäure 180 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 RCTs 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 Ergebnisberichte 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 Bempedoinsäure 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

Es wurde nach RCT zur Bempedoinsäure gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Monosubstanz Bempedoinsäure 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-A). 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 Bempedoinsäure gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Monosubstanz Bempedoinsäure 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-2:

Anschließend wurde erneut nach RCT zur Bempedoinsäure ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Hierfür wurden ebenfalls Suchbegriffe für die Intervention Monosubstanz Bempedoinsäure 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 Bempedoinsäure gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Monosubstanz Bempedoinsäure 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 Bempedoinsäure ohne Einschränkung auf RCT gesucht. Hierfür wurden ebenfalls Suchbegriffe für die Intervention Monosubstanz Bempedoinsäure 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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:

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

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

Die im Verfahren 2018-03-15-D-345 in Modul 4 A des Nutzendossiers dargestellte Studie FOURIER war auf den sekundären Schlüsselpunkt (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod [einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall] oder einem nicht-tödlichen Ereignis [nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall]) gepowert. Für einen indirekten Vergleich mit dieser Studie kämen nur Studien zu Bempedoinsäure infrage, die ebenfalls auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse gepowert wären.

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 im 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

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

² 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.

³ 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 den relevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY zu Studienbeginn (Baseline) erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-6: Übersicht der dargestellten Patientencharakteristika der Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Studie	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR SERENITY
Demografische Charakteristika			
Alter	X	X	X
Alterskategorien	X	X	X
Geschlecht	X	X	X
Ethnie	X	X	X
Ethnizität	X	X	X
Geografische Region	X	X	X
Body-Mass-Index (BMI)	X	X	X
BMI-Kategorien	X	X	X

Studie	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR SERENITY
Wirksamkeitsparameter zu Baseline			
Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)	X	X	X
LDL-C-Kategorien zu Baseline	X	X	X
Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Nicht-HDL-C)	X	X	X
Gesamtcholesterin (total cholesterol, TC)	X	X	X
Apolipoprotein B (Apo B)	X	X	X
Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)	X	X	X
Triglyceride (TGs)	X	X	X
High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C)	X	X	X
Kardiovaskuläre Vorgeschichte			
Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD)	X	X	
Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)	X	X	X
Kardiovaskuläre Vorgeschichte oder Risikofaktoren	X	X	
Risikokategorie einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD)			X
Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren			
Hypertonie	X	X	X
Tabak	X	X	X
Diabetes	X	X	X
Alkohol	X	X	X
Kategorie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)	X	X	X
Zusammenfassung der Randomisierungsstrata	X	X	X
Gründe für Statin-Intoleranz			X
Exposition gegenüber der Studienmedikation	X	X	X
Lipidmodifizierende Therapie (LMT)			
Hintergrund-LMT (Statine, andere LMT, keine LMT)	X	X	X
Hintergrund-LMT-Medikationen	X	X	
Vorherige LMT-Medikationen	X	X	X
Begleitende LMT-Medikationen	X	X	X
Zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung	X	X	

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 52 gegenüber Baseline (Hauptanalyse)
 - Prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline
 - Prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline
 - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52
 - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24
 - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Morbidität):
 - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse):
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
 - Koronare Revaskularisation
 - Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse):
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation
- 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, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % 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 (beinhaltet auch 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 (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die Bewertung des Endpunktes „Morbidity: LDL-C“ basiert auf einer Hauptanalyse. Die Hauptanalyse stellt dabei die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, wurden ergänzende Analysen durchgeführt.

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY wurden aufgrund der Studiendauer von 24 Wochen die prozentuale Änderung des LDL-C und der Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl jeweils zu Woche 12 und 24 erhoben.

Für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ werden als Hauptanalyse die schweren kardiovaskulären Ereignisse herangezogen. Die Hauptanalyse stellt die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. In den Studien wurden außerdem schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse erhoben. Die entsprechenden Analysen werden ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „Sicherheit“ wird keine spezielle Analyse ohne erkrankungsbezogene UE dargestellt, da in den Studien bei der Erfassung der UE die Beurteilung des Erkrankungsbezugs nicht vorgesehen war und eine nachträgliche objektive Differenzierung nicht möglich ist.

Jegliche UE unabhängig vom Schweregrad werden nur ergänzend dargestellt, da sie auch milde und moderate Veränderungen in nicht patientenrelevanten Laborparametern umfassen.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die 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 den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) 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. Zudem wird sowohl das schwere kardiovaskuläre Ereignis kardiovaskulärer Tod als auch das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis nicht-kardiovaskulärer Tod unter dem Endpunkt „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse“ erfasst.

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 den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) wurde die Wirkung von Bempedoinsäure 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 für die Berechnung des LDL-C erfolgten in einem zentralen Labor.

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). Entsprechend war der primäre Wirksamkeitsendpunkt aller drei Studien die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12. Dies wurde von den Zulassungsbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board) zum Nachweis der lipidsenkenden Wirksamkeit der Bempedoinsäure anerkannt. Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens basiert die Bewertung des Endpunktes „Morbidität: LDL-C“ bei den beiden relevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM auf der Hauptanalyse prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline, um die Langzeitwirksamkeit der Bempedoinsäure aufzuzeigen. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, werden die weiteren Analysen der prozentualen Änderung zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline und Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12, 24 und 52 ergänzend dargestellt. In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY wird der Endpunkt „Morbidität: LDL-C“ anhand der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline und des Anteils der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12 und 24 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 Proproteinkonvertase-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-Plasmakonzentration 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.

Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse

Operationalisierung: Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) als unerwünschte Ereignisse erfasst, analysiert anhand der während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TEAE). Folgende schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren in der Studie definiert und werden berichtet: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation. Außerdem waren folgende schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie definiert und werden berichtet: Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen, nicht-kardiovaskulärer Tod, nicht-koronare arterielle Revaskularisation.

Validität: Die schweren kardiovaskulären Ereignisse und schweren nicht-kardiovaskulären Ereignisse wurden anhand objektiver Kriterien diagnostiziert und von einem unabhängigen verblindeten CEC unter Verwendung standardisierter Definitionen begutachtet.

Patientenrelevanz:

Kardiovaskulärer Tod: Das Überleben eines Patienten ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Nicht-tödlicher Myokardinfarkt: Bei einem Myokardinfarkt sterben myokardiale Zellen aufgrund einer längeren Ischämie. Der Patient nimmt die Ischämie anhand einer Kombination unterschiedlicher Symptome wahr, die diffuse und positions- und bewegungsunabhängige Beschwerden bei Belastung oder Ruhe im Brustkorb, in den oberen Extremitäten, dem Unterkiefer oder dem Epigastrium, des Weiteren Dyspnoe und Fatigue sowie Palpitation und

Herzstillstand umfassen können (Thygesen et al. 2019). Ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt ist durch die damit einhergehende Symptomatik direkt patientenrelevant.

Nicht-tödlicher Schlaganfall: Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es zur Schädigung des Hirngewebes aufgrund einer durch eine Durchblutungsstörung hervorgerufenen Ischämie. Ein Schlaganfall ist lebensbedrohlich. Etwa 25 bis 30 % der Schlaganfallpatienten versterben innerhalb des ersten Jahres an den Folgen, von den Patienten, die einen Schlaganfall überleben, leiden bis zu 40 % an funktionellen Einschränkungen. Diese können die Bewegung und Mobilität, die Sprache und Sprechfunktion, die Wahrnehmung, die mentale Funktion, das Schlucken, das Urogenitalsystem, die Verdauung und die Sexualität betreffen (DEGAM 2020). Ein nicht-tödlicher Schlaganfall ist durch die häufig auftretenden einschränkenden Langzeitfolgen direkt patientenrelevant.

Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris: Durch eine Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zur Ischämie. Je nach Schweregrad und Dauer manifestiert sich die Ischämie unter anderem als Angina pectoris oder akuter Myokardinfarkt. Bei einer instabilen Angina pectoris spürt der Patient bereits in Ruhe oder bei geringer Belastung Schmerzen, Enge oder Druckgefühl im Brustkorb, meist hinter dem Brustbein, und zum Teil auch Dyspnoe oder Angst. Die Schmerzen können in die oberen Extremitäten, den Hals, den Unterkiefer, den Rücken und den Oberbauch ausstrahlen und nehmen in Dauer und Intensität zu. Eine instabile Angina pectoris erfordert die stationäre Aufnahme des Patienten, zumeist auf die Intensivstation (Meyer *et al.* 1998). Die Hospitalisierung ist direkt patientenrelevant, da sie die Teilnahme am beruflichen und privaten Leben behindert.

Koronare Revaskularisation: Eine koronare Revaskularisation (z. B. koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention) dient der Symptomlinderung und der Prognoseverbesserung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Achenbach *et al.* 2017). Sie ist daher direkt patientenrelevant.

Zusammenfassend sind kardiovaskuläre Ereignisse patientenrelevant, da sie mit einer Verringerung der Lebenserwartung und Lebensqualität sowie mit Folgeschäden verbunden sind. Im Beratungsgespräch des G-BA vom 20.02.2020 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b) wurde bestätigt, dass kardiovaskuläre Ereignisse in der Kategorie Morbidität grundsätzlich als patientenrelevant angesehen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Daten verfügbar

Sicherheit

Operationalisierung:

- 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, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % 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 (beinhaltet auch 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 (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in 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), hepatische Ereignisse, Hypoglykämie, Kreatinkinase erhöht, Metabolische Azidose, muskuläre Ereignisse, neurokognitive/ neurologische Ereignisse, 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 zu kardiovaskulären Ereignissen und 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 für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind kardiovaskuläres Risiko (HeFH [mit/ohne ASCVD] versus nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Baseline. Bei dem Stratifizierungsfaktor Statin-Dosis zu Baseline wurden für die Analysen entsprechend dem Vorgehen im klinischen Studienbericht die für die Randomisierung unterschiedenen Kategorien „niedrig“ und „moderat“ aufgrund der zum Teil sehr kleinen Fallzahl zu einer Kategorie zusammengefasst, sodass sich die beiden Kategorien „niedrig oder moderat“ versus „hoch“ ergeben. In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY erfolgte die Stratifizierung nach Primärprävention (mindestens eine Vorgeschichte des Bedarfs einer LMT basierend auf den lokalen Richtlinien) versus Sekundärprävention (medizinische Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit, symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankung) und/oder HeFH.

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 der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind kardiovaskuläres Risiko (HeFH [mit/ohne ASCVD] versus nur ASCVD) und

Statin-Dosis zu Baseline (niedrig oder moderat versus hoch). Für Studie CLEAR SERENITY erfolgte die Stratifizierung nach Primärprävention versus Sekundärprävention und/oder HeFH.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse und schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse wurden analog zur Operationalisierung im Studienbericht analysiert. Die Analyse der schweren kardiovaskulären Ereignisse stellt dabei die Hauptanalyse dar.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®], 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 52 als Zielvariable herangezogen. In das ANCOVA-Modell wurden analog zum CSR als Faktoren der Behandlungsarm und die Stratifizierungsfaktoren und als Kovariate der LDL-C-Wert zu Baseline aufgenommen. Bei der Hauptanalyse und den ergänzenden Analysen wurde für fehlende Daten 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-MWD) mit dem zugehörigen 95%-KI und die aus der ANCOVA berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g dargestellt. Zudem werden die jeweiligen Mittelwerte mit 95%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt sowie die Mittelwerte mit Standardfehler für jeden Erhebungszeitpunkt in einer deskriptiven Analyse gezeigt.

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SAS[®], 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 beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. Time-To-Event-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

UESI analog zur Operationalisierung im Studienbericht analysiert. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Sicherheitsereignisse in den beiden Behandlungsarmen wurde 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[®], 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 Heterogenitätsschätzung¹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet² 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^{3,7} 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.

¹ 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.

² 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.

³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Teilpopulation A

Die relevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind (siehe 4.3.1.2.1). Die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY umfasst eine von diesen beiden Studien abweichende Patientenpopulation und wurde deshalb nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen.

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Morbidity: LDL-C“ basierte auf der ITT-Population, die Meta-Analyse des Endpunktes „Morbidity: kardiovaskuläre Ereignisse“ sowie der Sicherheitsendpunkte auf der Sicherheitspopulation. Alle Meta-Analysen wurden unter Anwendung von Modellen mit festen Effekten durchgeführt, wobei die Inverse-Varianz-Methode für die Kombination der Ergebnisse über die Studien hinweg verwendet wurde.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Meta-Analyse anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g durchgeführt, die auf Studienlevel durch eine ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko: HeFH [mit/ohne ASCVD] versus nur ASCVD; Statin-Dosis zu Baseline: niedrig oder moderat versus hoch) als Faktoren und LDL-C zu Baseline als Kovariate ermittelt wurde.

Für binäre Variablen wurden die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) als Effektmaße eingesetzt, welche auf Studienlevel nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur geschätzt wurden. Bei stratifizierten Effektmaßen entsprechen die Stratifizierungsfaktoren den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko: HeFH [mit/ohne ASCVD] versus nur ASCVD; Statin-Dosis zu Baseline: niedrig oder moderat versus hoch). Es wurden sowohl für stratifizierte als auch für nicht-stratifizierte Effektschätzer Meta-Analysen durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sowie der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall werden mittels Forest Plots dargestellt. Außerdem werden die Heterogenitätsmaße Cochran's Q und I^2 mit p-Wert angegeben. Interaktionen zwischen Subgruppen werden anhand des p-Wertes des Cochran's Q-Tests beurteilt.

Für die Gesamtpopulation werden die Ergebnisse der Meta-Analysen für stratifizierte Effektschätzer binärer Variablen im Hauptteil des Dossiers dargestellt, die Ergebnisse der Meta-Analysen für nicht-stratifizierte Effektschätzer binärer Variablen in Anhang 4-G.

Ergebnisse der Meta-Analysen für Subgruppen werden im Hauptteil des Dossiers berichtet, wenn in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemäß dem zweiseitigen p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests vorlag und sich

im Interaktionstest der Subgruppenanalyse ein signifikantes Ergebnis ergab. Die Ergebnisse der Meta-Analysen für Subgruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation B

Nicht zutreffend.

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.

Teilpopulation A

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden ergänzende Analysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Nachfolgend werden die ergänzenden Analysen und Sensitivitätsanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Beschreibung der Operationalisierung erfolgt in Kapitel 4.3.1.3.1. Für die ergänzenden Analysen und Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Folgende ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ durchgeführt:

- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline
- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12

Folgende ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt „Morbidity: kardiovaskuläre Ereignisse“ durchgeführt:

- Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse:
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation

Als Sensitivitätsanalysen für metrisch skalierte Endpunkte wurden die unter 4.2.5.2 beschriebenen Analysen wie folgt erneut durchgeführt:

- Analyse auf Basis der ITT-Population unter Verwendung von aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) abgeleiteten Randomisierungsstrata anstelle der Aufzeichnungen des interaktiven Web-Response-Systems
- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte
- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen

Diese Sensitivitätsanalysen waren in den klinischen Studienberichten der CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM für den primären Wirksamkeitsendpunkt spezifiziert. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für metrisch skalierte Endpunkte werden für die Hauptanalyse des Endpunktes im Hauptteil des Dossiers dargestellt, die Ergebnisse für ergänzende Analysen in Anhang 4-G.

Als Sensitivitätsanalysen binärer Endpunkte wurden die unter 4.2.5.2 beschriebenen Analysen ohne Stratifizierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren wiederholt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen binärer Endpunkte werden in Anhang 4-G dargestellt.

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Folgende ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ durchgeführt:

- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline
- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12

Folgende ergänzende Analysen wurden für den Endpunkt „Morbidity: kardiovaskuläre Ereignisse“ durchgeführt:

- Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse:
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation

Als Sensitivitätsanalysen für metrisch skalierte Endpunkte wurden die unter 4.2.5.2 beschriebenen Analysen wie folgt erneut durchgeführt:

- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte
- Analyse der beobachteten Werte, ohne Imputation fehlender Werte, unter Verwendung der Daten bis zu dem Zeitpunkt, ab dem eine zusätzliche begleitende LMT begonnen wurde.

Diese Sensitivitätsanalysen waren in dem klinischen Studienbericht der CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) für den primären Wirksamkeitsendpunkt spezifiziert.

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

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden für metrisch skalierte und für binäre Endpunkte in Anhang 4-G dargestellt.

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

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit der Bempedoinsäure über alle Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM dargestellt.

In der Studie CLEAR HARMONY waren folgende Subgruppen präspezifiziert und werden dargestellt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

- Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD)
- Statin-Dosis zu Baseline (niedrig vs. moderat vs. hoch)
- Ethnie (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- LDL-C-Kategorie zur Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl; nur für den primären Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert, Darstellung im Dossier erfolgt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)
- Vorgeschichte eines Diabetes (Ja vs. Nein)
- BMI (< 25 kg/m² vs. 25 kg/m² bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa)

In der Studie CLEAR WISDOM waren folgende Subgruppen präspezifiziert und werden im Dossier dargestellt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Kardiovaskuläre Risikokategorie zur Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD)
- Statin-Dosis zu Baseline (niedrig oder moderat vs. hoch)
- 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, Darstellung im Dossier erfolgt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)
- Vorgeschichte eines Diabetes (Ja vs. Nein)
- BMI (< 25 kg/m² vs. 25 kg/m² bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa)

Zusätzlich werden folgende nicht-präspezifizierten Subgruppen dargestellt:

CLEAR HARMONY:

- Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- LDL-C-Kategorie zur Baseline (< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160)
- Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (Patienten mit hoher Statin-Dosis und Ezetimib-Behandlung zu Baseline, die eine Vorgeschichte einer ASCVD aufweisen vs. Patienten, die diese drei Kriterien nicht erfüllen)

CLEAR WISDOM:

- Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Statin-Dosis zu Baseline (niedrig vs. moderat vs. hoch)
- LDL-C-Kategorie zur Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)
- Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (Patienten mit hoher Statin-Dosis und Ezetimib-Behandlung zu Baseline, die eine Vorgeschichte einer ASCVD aufweisen vs. Patienten, die diese drei Kriterien nicht erfüllen)

Für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY wurden die Subgruppenanalysen für Geschlecht, Alter I, Alter II, Alter III, Ethnie, LDL-C-Kategorie zu Baseline, Vorgeschichte eines Diabetes und BMI analog zu den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM durchgeführt. Außerdem wurden die präspezifizierten Subgruppen LMT zu Baseline (Statin vs. Nicht-Statin vs. keine LMT) und kardiovaskuläre Risikokategorie zur Baseline (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) analysiert. Die Subgruppenanalyse nach Region entfällt, da die Studie nur in Nordamerika durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) präspezifiziert.

Alter

Bei der Subgruppe Alter wurde zum einen die Altersgrenze 65 Jahre und zum anderen die Altersgrenze 75 Jahre als Trennpunkt verwendet. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) präspezifiziert. Post-hoc wurden außerdem für diese Studien Analysen unter Verwendung beider Altersgrenzen durchgeführt.

Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline

Bei der Subgruppe kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline wurde bei den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM zwischen HeFH (mit/ohne ASCVD) und nur ASCVD unterschieden. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM präspezifiziert. In beiden Studien war die kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung. Bei der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY wurde bei der Subgruppe kardiovaskuläre Risikokategorie zur Baseline zwischen Primärprävention und Sekundärprävention und/oder HeFH unterschieden, da dies dem Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung entspricht.

Statin-Dosis zu Baseline

Bei der Subgruppe Statin-Dosis zu Baseline wurde bei den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM zwischen niedrig, moderat und hoch unterschieden. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM präspezifiziert, wobei die Kategorien niedrig und moderat in der präspezifizierten Subgruppenanalyse der CLEAR WISDOM zu einer Kategorie zusammengefasst wurden. Für die Studie CLEAR WISDOM wurde die Analyse der Statin-Dosis zu Baseline mit den Kategorien niedrig, moderat und hoch post-hoc durchgeführt, um den Vergleich der beiden Studien zu ermöglichen. In beiden Studien war die Statin-Dosis zu Baseline ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung.

LMT zu Baseline

Bei der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY wurde zwischen Statin, Nicht-Statin und keiner LMT unterschieden. Diese Subgruppe war in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY präspezifiziert. Während der Studie war eine Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung erlaubt.

Ethnie

Bei der Subgruppe Ethnie wurde zwischen weiß und nicht-weiß unterschieden. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) präspezifiziert, wobei in CLEAR HARMONY und CLEAR SERENITY zwischen den Kategorien „weiß“ und „nicht-weiß“ unterschieden wurde, während in der CLEAR WISDOM die beiden Kategorien als „weiß“ und „andere“ bezeichnet

wurden. Für das Dossier wurde die Bezeichnung der Kategorien als „weiß“ und „nicht-weiß“ vereinheitlicht.

LDL-C-Kategorie zu Baseline

Bei der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline wurden zum einen eine LDL-C-Grenze von 100 mg/dl und zum anderen die beiden LDL-C-Grenzen 130 mg/dl und 160 mg/dl verwendet. Die Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit diesen unterschiedlichen LDL-C-Grenzen präspezifiziert (CLEAR HARMONY: 100 mg/dl; CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY: 130 mg/dl und 160 mg/dl). Posthoc wurden Analysen unter Verwendung der jeweils nicht präspezifizierten LDL-C-Grenze(n) durchgeführt.

Diabetes-Vorgeschichte

Bei der Subgruppe Diabetes-Vorgeschichte wurde zwischen „ja“ und „nein“ unterschieden. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) präspezifiziert.

Body-Mass-Index

Bei der Subgruppe Body-Mass-Index wurden die Grenzen 25 kg/m² und 30 kg/m² verwendet. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) präspezifiziert.

Geografische Region

Bei der Subgruppe geografische Region wurde zwischen Nordamerika und Europa unterschieden. Diese Subgruppe war in den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM präspezifiziert.

Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko

Bei der posthoc analysierten Subgruppe maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko wurde unterschieden zwischen Patienten, die zu Baseline eine hohe Statin-Dosis und zu Beginn der Studienmedikation bereits Ezetimib erhielten und außerdem eine Vorgeschichte einer ASCVD aufwiesen, und Patienten, die nicht alle diese Kriterien erfüllten. Diese Subgruppe untersucht Patienten, die ein besonders hohes Risiko aufweisen und nicht eine durch Unverträglichkeiten begrenzte maximal tolerierbare, sondern eine maximale Therapie erhalten.

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 darstellen¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche² 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)³ und Rücker (2012)⁴ 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 ist⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{6, 7, 8}

¹ 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.

² 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.

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

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

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

⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

⁷ 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

⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

Teilpopulation A

Da Studien zum direkten Vergleich zwischen der Monosubstanz Bempedoinsäure mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, vorliegen, wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Teilpopulation B

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Studien oder nicht randomisierte vergleichende Studien vorliegen, kann ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden.

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 Informationsbeschaffung separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Tabelle 4-7: 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)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
1002-006	nein	nein ¹	abgeschlossen	04.10.2012 – 01.05.2013	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 60 mg (Woche 1–2), 120 mg (Woche 3–4), 180 mg (Woche 5–6), 240 mg (Woche 7–8) • Placebo
1002-007	nein	nein ¹	abgeschlossen	15.01.2013 – 24.06.2013	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 60 mg (Woche 1–2), 120 mg (Woche 3–4), 180 mg (Woche 5–6), 240 mg (Woche 7–8) + Atorvastatin 10 mg • Placebo + Atorvastatin 10 mg
1002-008	nein	nein ¹	abgeschlossen	16.09.2013 – 07.08.2014	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 120 mg • Bempedoinsäure 180 mg • Ezetimib 10 mg • Bempedoinsäure 120 mg + Ezetimib 10 mg • Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg
1002-009	nein	nein ¹	abgeschlossen	05.03.2014 – 12.01.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 120 mg • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
1002-014	nein	nein ¹	abgeschlossen	16.06.2014 – 22.05.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo
1002-035	nein	nein ¹	abgeschlossen	22.12.2015 – 28.06.2016	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg + Atorvastatin 80 mg • Placebo + Atorvastatin 80 mg
1002-038	nein	nein ¹	abgeschlossen	06.03.2017 – 01.06.2017	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg + Atorvastatin 20 mg • Placebo
1002-039	nein	nein ¹	abgeschlossen	07.04.2017 – 29.01.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg + Evolocumab • Placebo + Evolocumab
1002-040 (CLEAR HARMONY)	ja	nein ¹	abgeschlossen	21.01.2016 – 21.02.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo
1002-043 (CLEAR OUTCOMES)	nein	nein ¹	laufend	16.02.2017 – voraussichtl. Dez 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo
1002-046 (CLEAR SERENITY)	ja	nein ¹	abgeschlossen	16.11.2016 – 16.03.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo
1002-047 (CLEAR WISDOM)	ja	nein ¹	abgeschlossen	18.11.2016 – 22.09.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg • Placebo
1002-048 (CLEAR TRANQUILITY)	ja	nein ¹	abgeschlossen	29.11.2016 – 11.01.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg • Placebo + Ezetimib 10 mg
1002FDC-053	nein	nein ¹	abgeschlossen	23.10.2017 – 03.07.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination Bempedoinsäure 180 mg/ Ezetimib 10 mg • Bempedoinsäure 180 mg • Ezetimib 10 mg • Placebo
<p>¹ Im Jahre 2019 schlossen Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics einen Lizenzvertrag, der die exklusive Vermarktung von Bempedoinsäure und der Fixkombination 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 4-8: 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 4-7 und Tabelle 4-8 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 4-7 und Tabelle 4-8 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 4-9: 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
1002-006	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 8 Wochen.
1002-007	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 8 Wochen.
1002-008	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen.
1002-009	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen.
1002-014	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 6 Wochen.
1002-035	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 4 Wochen.
1002-038	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 6 Wochen.
1002-039	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 2 Monate.
1002-043 (CLEAR OUTCOMES)	Ausschlussgrund A7: Studie läuft, es liegen noch keine Ergebnisse vor.
1002-046 (CLEAR SERENITY)	Ausschlussgrund A1: Die Mehrheit der Patienten erhielt Bempedoinsäure zur Primärprävention, die Patientenpopulation erfüllt daher nicht die Vorgaben der AM-RL Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern.
1002-048 (CLEAR TRANQUILITY)	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen.
1002FDC-053	Ausschlussgrund A6: Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen.

Die zulassungsrelevante Studie CLEAR SERENITY wird als supportive Evidenz ergänzend dargestellt. Die Behandlungsdauer in der Studie betrug 24 Wochen. Auf die supportive Darstellung der ebenfalls zulassungsrelevanten Studie CLEAR TRANQUILITY wird aufgrund der geringen Behandlungsdauer von 12 Wochen verzichtet.

Bei der Studie CLEAR OUTCOMES handelt es sich um eine aktuell laufende doppelblinde RCT zur Untersuchung der Wirkung der Bempedoinsäure auf das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, die Statin-intolerant sind. Primärer Endpunkt der Studie ist der zusammengesetzte Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines bestätigten adjudizierten schweren kardiovaskulären Ereignisses (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisation). Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Geplantes Studienende ist Dezember 2022.

Teilpopulation B

Nicht zutreffend.

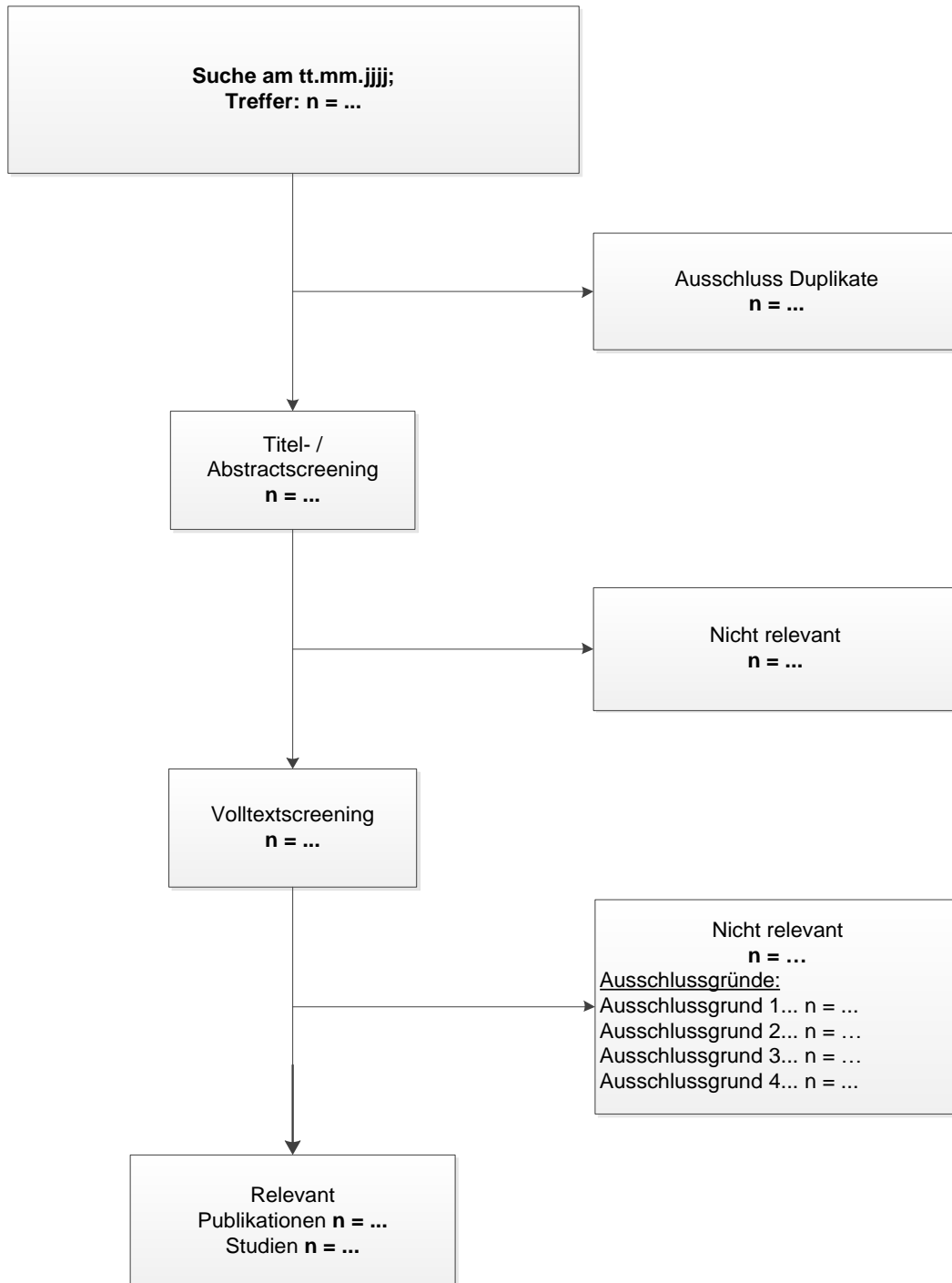
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 171 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 40 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 konnten die **CLEAR HARMONY** (Ray *et al.* 2019; clinicaltrials.gov 2016b; EU-CTR 2016) und **CLEAR WISDOM** (Goldberg *et al.* 2019; clinicaltrials.gov 2016a; EU-CTR 2017) als für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden. Neben sechs Publikationen zu diesen beiden Einzelstudien wurden vier Publikationen zu Meta-Analysen identifiziert (Banach *et al.* 2020; Cicero *et al.* 2020; Dai *et al.* 2020; Di Minno *et al.* 2020), in die mindestens eine der beiden Studien eingeschlossen war. Anhand dieser Meta-Analysen konnte keine weitere relevante Studie identifiziert werden. Die in den Publikationen beschriebenen Meta-Analysen werden nicht direkt für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, da sie nicht gemäß der Dossier-Fragestellung durchgeführt wurden. Für die Nutzenbewertung wurde eine Meta-Analyse basierend auf den individuellen Patientendaten durchgeführt und dargestellt.

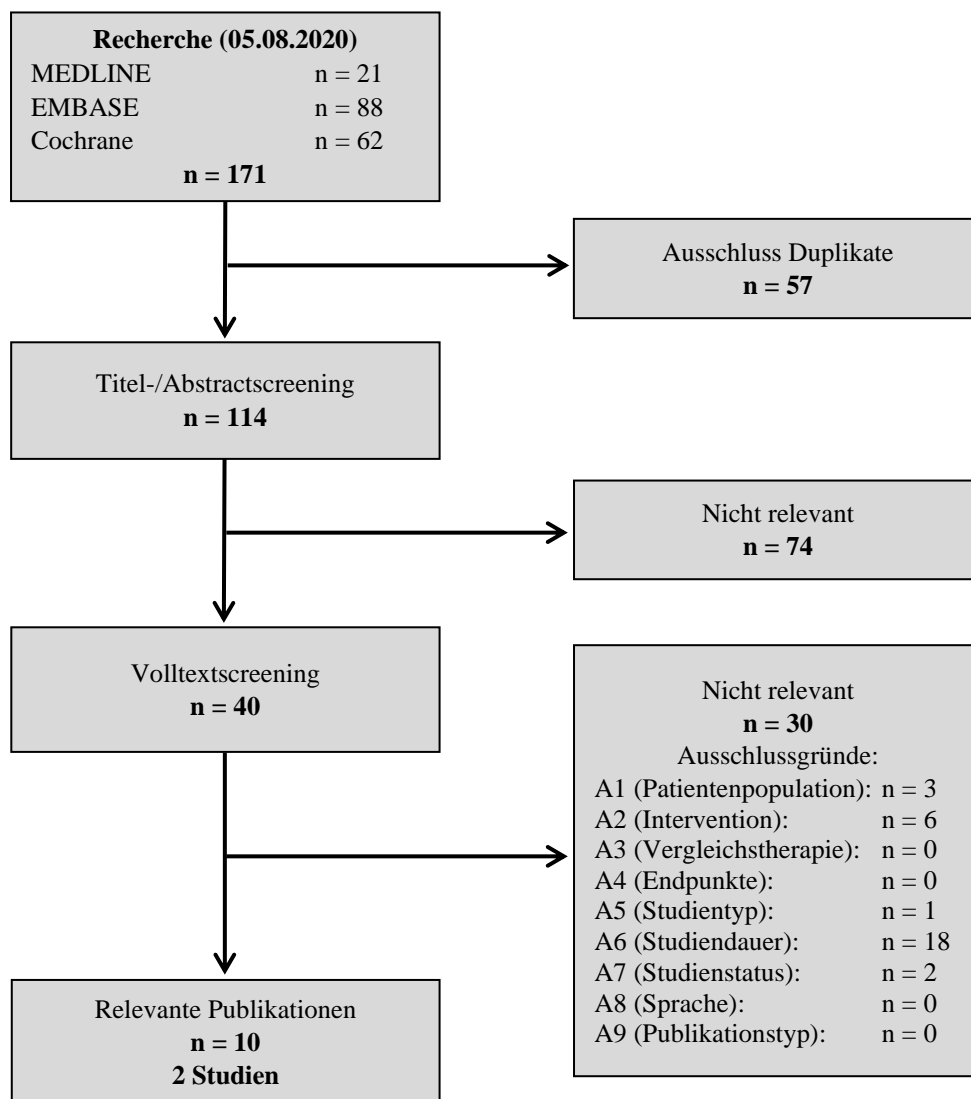


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

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 171 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 40 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.

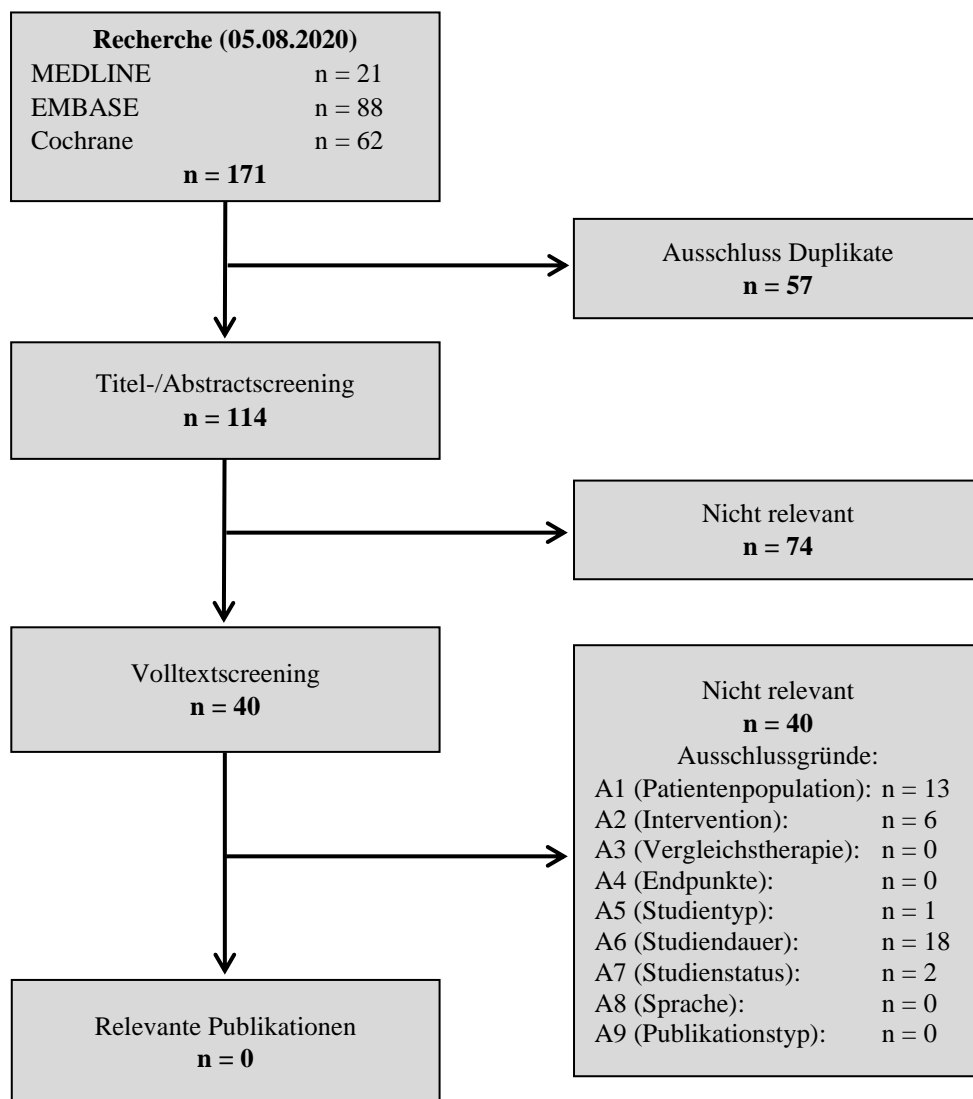


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

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 4-7) 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/Studienresultatdatenbanken 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.

Dabei konnten die RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM identifiziert werden. Diese Studien sind große, methodisch hochwertige RCT zu Bempedoinsäure, erfüllen die Kriterien für die Teilpopulation A (medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft) und umfassten jeweils einen Placebo-Kontrollarm, der die zweckmäßige Vergleichstherapie, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, gemäß deutschem Versorgungskontext hinreichend gut abbildet.

Die Studie CLEAR OUTCOMES wurde in der Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken aufgrund von Ausschlussgrund A7 (Studienstatus) ausgeschlossen, da die Studie läuft und noch keine Ergebnisse vorliegen. Bei der CLEAR OUTCOMES handelt es sich um eine doppelblinde RCT zur Untersuchung der Wirkung der Bempedoinsäure auf das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, die Statin-intolerant sind.

Nach Identifikation der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

Tabelle 4-10: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLEAR HARMONY	NCT02666664 [clinicaltrials.gov 2016b; WHO-ICTRP 2016b] 2015-004136-36 [EU Clinical Trials Register 2016]	ja	ja	abgeschlossen
CLEAR WISDOM	NCT02991118 [clinicaltrials.gov 2016a; WHO-ICTRP 2016a] 2016-003486-26 [EU Clinical Trials Register 2017]	ja	ja	abgeschlossen

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

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 4-11: 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 ^a)	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 4-10 und Tabelle 4-11 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 4-10 und Tabelle 4-11 bilden den Stand der Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken 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 4-7) 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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
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 Nutzenbewertung der Bempedoinsäure identifiziert.

Teilpopulation B

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
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 Nutzenbewertung der Bempedoinsäure identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation A)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d und sonstige Quellen ^e (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLEAR HARMONY	ja	nein ¹	nein	ja [Esperion Therapeutics Inc. 2018a]	ja [clinicaltrials.gov 2016b; EU Clinical Trials Register 2016; WHO-ICTRP 2016b]	ja [Ray <i>et al.</i> 2019]
CLEAR WISDOM	ja	nein ¹	nein	ja [Esperion Therapeutics Inc. 2019]	ja [clinicaltrials.gov 2016a; EU Clinical Trials Register 2017; WHO-ICTRP 2016a]	ja [Goldberg <i>et al.</i> 2019]
<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: Ohne Publikationen zu Meta-Analysen mit der betreffenden Studie.</p> <p>e: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>¹ Im Jahre 2019 schlossen Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics einen Lizenzvertrag, der die exklusive Vermarktung von Bempedoinsäure und der Fixkombination 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 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
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 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLEAR HARMONY (1002-040)	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, parallel, Phase III	Patienten mit Hyperlipidämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mit zugrunde liegender HeFH und/oder ASCVD), die trotz des Erhalts einer LMT einschließlich der maximalen tolerierten Statin- Therapie nicht adäquat behandelt sind	Bempedoinsäure (n = 1488) Placebo (n = 742)	Die Studie bestand aus einem etwa zwei- wöchigen Screening- Zeitraum und einem 52-wöchigen doppelblinden, randomisierten Behandlungs- zeitraum. Datenschnitt: 21.02.2018	Europa (Deutschland, Niederlande, Polen, UK), Nordamerika (Kanada, USA) 01/2016 – 02/2018	Primärer Endpunkt: Sicherheit Wirksamkeits- endpunkte Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Wirksamkeits- endpunkt), Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 24 und 52 gegenüber Baseline, Anteil der Patienten mit Erreichen eines LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12, 24 und 52.

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

<p>CLEAR WISDOM (1002-047)</p>	<p>RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, parallel, Phase III</p>	<p>Patienten mit Hyperlipidämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mit zugrunde liegender HeFH und/oder ASCVD), die trotz des Erhalts einer LMT einschließlich der maximalen tolerierten Statin- Therapie nicht adäquat behandelt sind</p>	<p>Bempedoinsäure (n = 522) Placebo (n = 257)</p>	<p>Die Studie bestand aus einem etwa einwöchigen Screening-Zeitraum, einem vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-in- Zeitraum und einem 52-wöchigen doppelblinden, randomisierten Behandlungs- zeitraum.</p>	<p>Europa (Deutschland, Polen, UK, Ukraine), Nordamerika (Kanada, USA) 11/2016 – 09/2018</p>	<p>Primärer Endpunkt Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 12 gegenüber Baseline.</p> <p>Sekundäre Endpunkte Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 24 gegenüber Baseline, absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline.</p> <p>Tertiäre Endpunkte Absolute und prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 52 gegenüber Baseline.</p> <p>Sicherheits- endpunkte Anzahl der Patienten mit während der Behandlung auftretenden UE, Rate adjudizierter kardiovaskulärer Ereignisse.</p>
--	--	--	---	--	--	--

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

<p>CLEAR SERENITY (1002-046) (ergänzend dargestellt)</p>	<p>RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, parallel, Phase III</p>	<p>Patienten mit erhöhtem LDL-C, die Statin-intolerant sind, zur Primärprävention (mindestens eine Vorgeschichte des Bedarfs einer LMT basierend auf den lokalen Richtlinien) oder Sekundär- prävention (medizinische Vorgeschichte einer koronaren Herz- krankheit, symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankung und/oder HeFH)</p>	<p>Bempedoinsäure (n = 234) Placebo (n = 111)</p>	<p>Die Studie bestand aus einem etwa einwöchigen Screening-Zeitraum, einem vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-in- Zeitraum und einem 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten Behandlungs- zeitraum. Datenschnitt: 16.04.2018</p>	<p>Nordamerika (Kanada, USA) 11/2016 – 03/2018</p>	<p>Primärer Endpunkt Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 12 gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte Prozentuale Änderung des LDL- C zu Woche 24 gegenüber Baseline, Absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline. Sicherheits- endpunkte Anzahl Patienten mit während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen, Raten kardiovaskulärer Ereignisse</p>
<p>ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; UE, unerwünschte Ereignisse; UK, Vereinigtes Königreich; USA, Vereinigte Staaten von Amerika. Quellen: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a), klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019), klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)</p>						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
CLEAR HARMONY	Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen	Placebo- Filmtablette oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen	<p>Erlaubte begleitende Therapie während der Studie: Maximal tolerierte LMT einschließlich eines maximal tolerierten Statins Simvastatin \geq 40 mg/Tag und Gemfibrozil waren nicht erlaubt.</p> <p>Patienten mussten eine stabile Dosierung der LMT einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens vier Wochen (sechs Wochen für Fibrate) vor dem Screening erhalten.</p> <p>PCSK9-Inhibitoren waren zum Screening und vier Wochen zuvor nicht erlaubt. Die Initiierung von PCSK9-Inhibitoren war zu Woche 24 unter Einhaltung der Protokollkriterien erlaubt.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>
CLEAR WISDOM	Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen.	Placebo- Filmtablette oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen.	<p>In dem Run-in-Zeitraum erhielten die Patienten einfachblind Placebo einmal täglich oral als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für vier Wochen.</p> <p>Erlaubte begleitende Therapie während der Studie: Maximal tolerierte LMT einschließlich eines maximal tolerierten Statins Simvastatin \geq 40 mg/Tag und Gemfibrozil waren nicht erlaubt.</p> <p>Patienten mussten eine stabile Dosierung der LMT einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens vier Wochen (sechs Wochen für Fibrate) vor dem Screening erhalten.</p> <p>PCSK9-Inhibitoren mussten zum Screening seit mindestens drei Dosierungen stabil sein. Bei abgesetzten PCSK9-Inhibitoren musste die letzte Dosis mehr als vier Monate zurückliegen.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>

Studie	Bempedoinsäure	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmdröge mit oder ohne Nahrung für 24 Wochen.	Placebo- Filmdröge oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung für 24 Wochen.	<p>In dem Run-in-Zeitraum erhielten die Patienten einfachblind Placebo einmal täglich oral als Filmdröge mit oder ohne Nahrung für vier Wochen.</p> <p>Die Patienten konnten ihre Hintergrund-LMT während der Studie fortsetzen, sofern die Arzneimittel und Dosierungen für vier Wochen vor dem Screening stabil (mindestens drei vorherige Dosen waren bei PCSK9-Inhibitoren nötig) oder adjustiert und stabil für vier Wochen zwischen den Visiten S1 (Woche –5) und S2 (Woche –4) waren. Angewendete Fibrat mussten mindestens sechs Wochen vor dem Screening stabil sein. Bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, war Gemfibrozil (Lopid) durch die Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung ausgeschlossen.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>
<p>LMT, lipidmodifizierende Therapie; PCSK9, Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Quellen: klinischer Studienbericht der CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a), klinischer Studienbericht der CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019), klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)</p>			

Charakteristika der Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Charakteristika der Studienpopulationen von CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM gegenübergestellt, da diese beiden Studien in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Darstellung der Studie CLEAR SERENITY erfolgt ergänzend, daher werden die Charakteristika dieser Studienpopulationen separat dargestellt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
Demografische Charakteristika*				
N	1488	742	522	257
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	65,8 (9,11)	66,8 (8,64)	64,1 (8,82)	64,7 (8,73)
Median	67,0	67,0	64,0	65,0
Alterskategorien, n (%)				
< 65 Jahre	608 (40,9)	269 (36,3)	263 (50,4)	116 (45,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	626 (42,1)	335 (45,1)	200 (38,3)	114 (44,4)
≥ 75 Jahre	254 (17,1)	138 (18,6)	59 (11,3)	27 (10,5)
Geschlecht, n (%)				
Männer	1099 (73,9)	529 (71,3)	328 (62,8)	168 (65,4)
Frauen	389 (26,1)	213 (28,7)	194 (37,2)	89 (34,6)
Ethnie, n (%)				
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,4)
Asiatisch	14 (0,9)	8 (1,1)	4 (0,8)	0
Schwarz oder Afroamerikanisch	42 (2,8)	15 (2,0)	24 (4,6)	12 (4,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselvölker	2 (0,1)	0	1 (0,2)	0
Weiß	1423 (95,6)	716 (96,5)	491 (94,1)	244 (94,9)
Andere	4 (0,3)	2 (0,3)	0	0
Mehrere	1 (0,1)	0	2 (0,4)	0
Ethnizität, n (%)				
Hispanoamerikanisch oder Latino	24 (1,6)	11 (1,5)	43 (8,2)	19 (7,4)
Nicht hispanoamerikanisch oder Latino	1464 (98,4)	731 (98,5)	479 (91,8)	238 (92,6)
Region, n (%)				
Nordamerika	507 (34,1)	259 (34,9)	155 (29,7)	72 (28,0)
<i>Vereinigte Staaten</i>			145 (27,8)	68 (26,5)
<i>Kanada</i>			10 (1,9)	4 (1,6)
Europa	981 (65,9)	483 (65,1)	367 (70,3)	185 (72,0)

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	29,74 (4,918)	29,40 (4,935)	30,01 (5,192)	30,64 (5,048)
Median	29,10	28,90	29,40	29,90
Fehlend	2	1	0	0
BMI-Kategorie, n (%)				
< 25 kg/m ²	207 (13,9)	118 (15,9)	92 (17,6)	27 (10,5)
25 bis < 30 kg/m ²	649 (43,6)	325 (43,8)	186 (35,6)	103 (40,1)
≥ 30 kg/m ²	630 (42,3)	298 (40,2)	244 (46,7)	127 (49,4)
Fehlend	2	1	0	0
Wirksamkeitsparameter zu Baseline*¹				
N	1488	742	522	257
LDL-C (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	103,60 (29,127)	102,30 (30,048)	119,44 (37,749)	122,43 (38,295)
Median	96,25	95,00	113,00	112,50
Minimum; Maximum	52,0; 356,5	55,0; 410,5	41,5; 406,5	58,5; 327,0
LDL-C-Kategorie zu Baseline, n (%)				
< 100 mg/dl	825 (55,4)	427 (57,5)	k.A.	k.A.
≥ 100 mg/dl	663 (44,6)	315 (42,5)	k.A.	k.A.
< 130 mg/dl	k.A.	k.A.	365 (69,9)	173 (67,3)
≥ 130 und < 160 mg/dl	k.A.	k.A.	89 (17,0)	45 (17,5)
≥ 160 mg/dl	k.A.	k.A.	68 (13,0)	39 (15,2)
Nicht-HDL-C (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	130,92 (33,677)	129,37 (33,855)	150,69 (42,745)	153,66 (44,361)
Median	123,50	122,50	142,25	145,50
Minimum; Maximum	70,5; 396,0	81,5; 431,0	45,5; 435,5	87,0; 344,5
TC (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	179,66 (35,143)	178,64 (35,645)	202,06 (42,706)	204,79 (46,057)
Median	171,75	172,00	195,00	197,50
Minimum; Maximum	120,0; 452,0	119,5; 501,0	102,0; 496,5	121,0; 408,5
Apo B (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	88,5 (21,57)	86,8 (21,82)	116,2 (29,58)	118,6 (30,53)
Median	84,0	83,0	111,0	113,0
Minimum; Maximum	25; 235	49; 243	45; 296	54; 240
Fehlend	3	6	3	0
hsCRP (mg/l)				
Mittelwert (SD)	3,48 (8,194)	3,28 (7,188)	3,004 (4,3313)	3,686 (5,6241)
Median	1,49	1,51	1,610	1,880
Q1; Q3	0,74; 3,28	0,79; 3,33	0,870; 3,455	0,920; 3,790
Minimum; Maximum	0,1; 184,8	0,1; 121,3	0,11; 44,80	0,11; 48,35
Fehlend	1	3	2	0

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
TGs (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	141,78 (67,344)	139,57 (64,067)	162,44 (89,506)	160,61 (79,357)
Median	126,25	122,50	139,25	143,00
Q1; Q3	98,00; 165,50	95,50; 169,50	102,50; 190,00	106,00; 189,00
Minimum; Maximum	44,0; 874,0	51,0; 559,5	45,0; 743,5	35,0; 581,0
HDL-C (mg/dl)				
Mittelwert (SD)	48,71 (11,853)	49,29 (11,545)	51,38 (12,910)	51,12 (13,142)
Median	47,00	47,50	49,75	49,50
Minimum; Maximum	18,0; 105,5	22,0; 105,0	21,0; 115,5	25,0; 103,5
Kardiovaskuläre Vorgeschichte*				
N	1488	742	522	257
ASCVD ² , n (%)	1449 (97,4)	727 (98,0)	k.A.	k.A.
Nur ASCVD (ohne HeFH) ² , n (%)	k.A.	k.A.	495 (94,8)	241 (93,8)
HeFH (mit/ohne ASCVD) ² , n (%)	56 (3,8)	23 (3,1)	27 (5,2)	16 (6,2)
Kardiovaskuläre Vorgeschichte oder Risikofaktoren, n (%)				
Koronare Revaskularisation	1065 (71,6)	527 (71,0)	331 (63,4)	153 (59,5)
Klinisch signifikante CHD laut invasiven oder nicht-invasiven Tests	758 (50,9)	381 (51,3)	196 (37,5)	92 (35,8)
Akuter Myokardinfarkt	740 (49,7)	322 (43,4)	263 (50,4)	127 (49,4)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	209 (14,0)	113 (15,2)	75 (14,4)	38 (14,8)
Instabile Angina pectoris	166 (11,2)	92 (12,4)	65 (12,5)	41 (16,0)
Ischämischer Infarkt	162 (10,9)	87 (11,7)	71 (13,6)	39 (15,2)
Stiller Myokardinfarkt	31 (2,1)	31 (4,2)	9 (1,7)	4 (1,6)
Abdominale Aortenaneurysma	34 (2,3)	16 (2,2)	k.A.	k.A.
Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren[†]				
N	1487	742	522	257
Hypertonie-Vorgeschichte, n (%)	1173 (78,9)	594 (80,1)	438 (83,9)	224 (87,2)
Tabak-Vorgeschichte, n (%)				
Aktueller Nutzer	251 (16,9)	103 (13,9)	110 (21,1)	57 (22,2)
Ehemaliger Nutzer	742 (49,9)	405 (54,6)	214 (41,0)	109 (42,4)
Nie Nutzer	483 (32,5)	230 (31,0)	198 (37,9)	91 (35,4)
Fehlend	11	4	0	0

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
Diabetes-Vorgeschichte, n (%)	425 (28,6)	212 (28,6)	155 (29,7)	81 (31,5)
Alkohol-Vorgeschichte, n (%)				
Aktueller Trinker	840 (56,5)	448 (60,4)	259 (49,6)	137 (53,3)
Ehemaliger Trinker	108 (7,3)	64 (8,6)	36 (6,9)	13 (5,1)
Nicht-Trinker	534 (35,9)	230 (31,0)	227 (43,5)	107 (41,6)
Fehlend	5	0	0	0
eGFR-Kategorie zu Baseline³, n (%)				
Normal:				
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	320 (21,5)	167 (22,5)	107 (20,5)	56 (21,8)
Milde Niereninsuffizienz:				
60 ml/min/1,73 m ² bis < 90 ml/min/1,73 m ²	945 (63,6)	468 (63,1)	338 (64,8)	164 (63,8)
Moderate Niereninsuffizienz:				
30 ml/min/1,73 m ² bis < 60 ml/min/1,73 m ²	222 (14,9)	107 (14,4)	76 (14,6)	36 (14,0)
Schwere Niereninsuffizienz:				
15 ml/min/1,73 m ² bis < 30 ml/min/1,73 m ²	0	0	1 (0,2)	1 (0,4)
Zusammenfassung der Randomisierungsstrata^{*4}				
N	1488	742	522	257
Kardiovaskuläre Vorgeschichte oder Risikofaktor, n (%)				
HeFH mit/ohne ASCVD	73 (4,9)	35 (4,7)	27 (5,2)	16 (6,2)
Nur ASCVD	1415 (95,1)	707 (95,3)	495 (94,8)	241 (93,8)
Statin-Dosis zu Baseline, n (%)				
Niedrig ⁵ (inkl. kein Statin)	100 (6,7)	48 (6,5)	78 (14,9)	40 (15,6)
Moderat ⁶	646 (43,4)	324 (43,7)	166 (31,8)	82 (31,9)
Hoch ⁷	742 (49,9)	370 (49,9)	278 (53,3)	135 (52,5)
Randomisierungsstratum, n (%)				
Nur ASCVD, niedrige Statin-Dosis	93 (6,3)	45 (6,1)	8 (1,5)	6 (2,3)
Nur ASCVD, moderate Statin-Dosis	624 (41,9)	312 (42,0)	7 (1,3)	4 (1,6)
Nur ASCVD, hohe Statin-Dosis	698 (46,9)	350 (47,2)	12 (2,3)	6 (2,3)

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
HeFH mit/ohne ASCVD, niedrige Statin-Dosis	7 (0,5)	3 (0,4)	70 (13,4)	34 (13,2)
HeFH mit/ohne ASCVD, moderate Statin-Dosis	22 (1,5)	12 (1,6)	159 (30,5)	78 (30,4)
HeFH mit/ohne ASCVD, hohe Statin-Dosis	44 (3,0)	20 (2,7)	266 (51,0)	129 (50,2)
Exposition zur Studienmedikation in Tagen⁸ – ITT-Population				
N	1488	742	522	257
Mittelwert	306,0	319,1	316,8	331,9
Median	364,0	364,0	363,0	364,0
Minimum; Maximum	1; 538	1; 400	1; 454	13; 403
Exposition zur Studienmedikation in Tagen⁸ – Sicherheitspopulation				
N	1487	742	522	257
Mittelwert (SD)	306,2 (115,25)	319,1 (101,88)	316,8 (102,57)	331,9 (82,51)
Median	364,0	364,0	363,0	364,0
Minimum; Maximum	1; 538	1; 400	1; 454	13; 403
<p>Apo B, Apolipoprotein B; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease); BMI, Body-Mass-Index; CHD, koronare Herzkrankheit; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL-C, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; hsCRP, hochsensitives C-reaktives Protein; ITT, Intention to treat; IWRS, Interaktives Web-Response-System; k.A., keine Angabe; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Q1, erstes Quartil; Q3, drittes Quartil; SD, Standardabweichung, TC, Gesamtcholesterin; TGs, Triglyceride.</p> <p>¹ In CLEAR HARMONY war Baseline für LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C, TGs und TC definiert als der Mittelwert der Werte zum Screening und an Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis, für hsCRP und ApoB als letzter Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. In CLEAR WISDOM war Baseline für LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C, TGs und TC definiert als der Mittelwert der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1, für hsCRP und ApoB als der letzte Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>² CLEAR HARMONY: ASCVD-Vorgeschichte basiert auf den im elektronischen Erhebungsbogen eingetragenen Daten zur kardiovaskulären Vorgeschichte. CLEAR WISDOM: basierend auf dem für die Randomisierung verwendeten Stratum.</p> <p>³ Baseline für eGFR war definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>⁴ Randomisierungsstrata stammen aus den IWRS-Daten.</p> <p>⁵ Niedrige Dosis: Simvastatin 10 mg; Pravastatin 10 – 20 mg; Lovastatin 20 mg; Fluvastatin 20 – 40 mg; Pitavastatin 1 mg.</p> <p>⁶ Moderate Dosis: Atorvastatin 10 – 20 mg; Rosuvastatin 5 – 10 mg; Simvastatin 20 – 40 mg (Simvastatin ≥ 40 mg war in der CLEAR WISDOM nicht und in der CLEAR HARMONY mit Studienprotokolländerung 5 [10.05.2017] nicht mehr erlaubt); Pravastatin 40 – 80 mg; Lovastatin 40 mg; Fluvastatin XL 80 mg; Fluvastatin 40 mg; Pitavastatin 2 – 4 mg.</p> <p>⁷ Hohe Dosis: Atorvastatin 40 – 80 mg; Rosuvastatin 20 – 40 mg.</p> <p>⁸ Exposition wurde berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1. Patienten ohne Exposition werden in der ITT-Population berechnungsbedingt mit einem Tag berücksichtigt.</p> <p>* Datenbasis: jeweils ITT-Population</p> <p>[†] Datenbasis: Sicherheitspopulation der CLEAR HARMONY, ITT-Population der CLEAR WISDOM. In der CLEAR HARMONY wurde einer der in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a), klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019)</p>				

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Gruppe		
Demografische Charakteristika		
N	234	111
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	65,2 (9,66)	65,1 (9,21)
Median	66,0	66,0
Alterskategorien, n (%)		
< 65 Jahre	97 (41,5)	49 (44,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	102 (43,6)	46 (41,4)
≥ 75 Jahre	35 (15,0)	16 (14,4)
Geschlecht, n (%)		
Männer	101 (43,2)	50 (45,0)
Frauen	133 (56,8)	61 (55,0)
Ethnie, n (%)		
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,4)	0
Asiatisch	6 (2,6)	2 (1,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	16 (6,8)	10 (9,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselvölker	0	2 (1,8)
Weiß	211 (90,2)	96 (86,5)
Mehrere	0	1 (0,9)
Ethnizität, n (%)		
Hispanoamerikanisch oder Latino	13 (5,6)	4 (3,6)
Nicht hispanoamerikanisch oder Latino	221 (94,4)	107 (96,4)
Region, n (%)		
Nordamerika		
<i>Vereinigte Staaten</i>	<i>173 (73,9)</i>	<i>78 (70,3)</i>
<i>Kanada</i>	<i>61 (26,1)</i>	<i>33 (29,7)</i>
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	30,14 (5,760)	30,59 (5,155)
Median	29,65	29,70
BMI-Kategorie, n (%)		
< 25 kg/m ²	32 (13,7)	12 (10,8)
25 bis < 30 kg/m ²	91 (38,9)	45 (40,5)
≥ 30 kg/m ²	111 (47,4)	54 (48,6)

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Wirksamkeitsparameter zu Baseline¹		
N	234	111
LDL-C (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	158,48 (40,387)	155,58 (38,812)
Median	155,00	153,00
Minimum; Maximum	75,0; 339,5	83,0; 310,5
LDL-C-Kategorie zu Baseline, n (%)		
< 130 mg/dl	57 (24,4)	28 (25,2)
≥ 130 und < 160 mg/dl	77 (32,9)	34 (30,6)
≥ 160 mg/dl	100 (42,7)	49 (44,1)
Nicht-HDL-C (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	193,49 (45,101)	190,69 (43,781)
Median	191,00	184,00
Minimum; Maximum	104,5; 366,5	104,5; 364,0
TC (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	245,66 (47,252)	241,09 (44,289)
Median	242,50	239,00
Minimum; Maximum	154,0; 438,5	147,0; 395,0
Apo B (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	141,0 (31,64)	141,9 (30,44)
Median	139,0	138,0
Minimum; Maximum	73; 274	81; 263
Fehlend	3	4
hsCRP (mg/l)		
Mittelwert (SD)	5,605 (15,9107)	4,153 (5,1229)
Median	2,920	2,780
Q1; Q3	1,340; 5,290	1,210; 5,150
Minimum; Maximum	0,22; 212,61	0,22; 35,29
Fehlend	3	5
TGs (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	178,96 (87,522)	186,62 (96,203)
Median	156,50	164,00
Q1; Q3	114,50; 219,00	120,00; 225,50
Minimum; Maximum	49,0; 602,5	74,5; 504,5
HDL-C (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	52,17 (14,535)	50,41 (14,384)
Median	49,25	48,00
Minimum; Maximum	22,0; 105,5	24,0; 102,0

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Erkrankungen oder Risikofaktoren zu Baseline (inkl. Randomisierungsstrata)		
N	234	111
CVD-Risikokategorie, n (%)		
Primärprävention	144 (61,5)	67 (60,4)
Sekundärprävention	90 (38,5)	44 (39,6)
HeFH, n (%)	4 (1,7)	3 (2,7)
Hypertonie, n (%)	158 (67,5)	75 (67,6)
Tabak-Vorgeschichte, n (%)		
Aktueller Nutzer	30 (12,8)	11 (9,9)
Ehemaliger Nutzer	73 (31,2)	35 (31,5)
Nie Nutzer	131 (56,0)	65 (58,6)
Diabetes, n (%)	63 (26,9)	26 (23,4)
Alkohol-Vorgeschichte, n (%)		
Aktueller Trinker	107 (45,7)	50 (45,0)
Ehemaliger Trinker	7 (3,0)	8 (7,2)
Nicht-Trinker	120 (51,3)	53 (47,7)
eGFR-Kategorie zu Baseline, n (%)		
Normal: ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	58 (24,8)	16 (14,4)
Milde Niereninsuffizienz: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m ²	139 (59,4)	69 (62,2)
Moderate Niereninsuffizienz: 30 bis < 60 ml/min/1,73 m ²	36 (15,4)	26 (23,4)
Schwere Niereninsuffizienz: 15 bis < 30 ml/min/1,73 m ²	1 (0,4)	0
Gründe für Statin-Intoleranz		
N	234	111
Statin-bedingtes UE, n (%)		
Muskelsymptome	217 (92,7)	105 (94,6)
Andere	43 (18,4)	17 (15,3)
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	26 (11,1)	9 (8,1)
<i>Erhöhte Leberenzyme</i>	15 (6,4)	7 (6,3)
<i>Allgemeine Fatigue</i>	12 (5,1)	3 (2,7)
<i>Kognitiver Abbau</i>	7 (3,0)	3 (2,7)
<i>Erhöhte Kreatinkinase</i>	2 (0,9)	1 (0,9)
<i>Depression</i>	1 (0,4)	0

Studie	CLEAR SERENITY	
Gruppe	Bempedoinsäure	Placebo
Exposition gegenüber der doppelblinden Studienmedikation in Tagen²		
N	234	111
Mittelwert (SD)	147,42 (45,075)	154,08 (38,728)
Median	168,00	168,00
Minimum; Maximum	3,0; 189,0	8,0; 189,0
<p>Apo B, Apolipoprotein B; BMI, Body-Mass-Index; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HDL-C, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP, 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; UE, unerwünschtes Ereignis.</p> <p>¹ Baseline für LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C, TGs und TC war definiert als der Mittelwert der Werte zu Woche –1 (Visite S3) und an Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis. Baseline für Apo B und hsCRP war definiert als der Wert an Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis.</p> <p>² Exposition wurde berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1. Aufgrund der geplanten Ereignisse hatte jede Visite ein Zeitfenster von ± 3 Tagen, sodass die Exposition > 24 Wochen sein konnte.</p> <p>Datenbasis: ITT-Population Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)</p>		

Lipidmodifizierende Therapie (LMT)

Im Folgenden werden die Studienpopulationen der CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) hinsichtlich ihrer erhaltenen lipidmodifizierenden Therapie charakterisiert. Dabei wird zwischen folgenden Definitionen der LMT unterschieden:

- Hintergrund-LMT (zu Beginn der doppelblinden Studienmedikation)
 - Übersicht CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM: Tabelle 4-20
 - Übersicht CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt): Tabelle 4-21
 - Medikationen CLEAR HARMONY: Tabelle 4-22
 - Medikationen CLEAR WISDOM: Tabelle 4-23
- Vorherige LMT (vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation beendet)
 - CLEAR HARMONY: Tabelle 4-24
 - CLEAR WISDOM: Tabelle 4-25
 - CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt): Tabelle 4-26

- Begleitende LMT (vor Beginn der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen und darüber hinaus eingenommen oder nach der ersten Dosis aber innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen)
 - CLEAR HARMONY: Tabelle 4-27
 - CLEAR WISDOM: Tabelle 4-28
 - CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt): Tabelle 4-29

Außerdem werden nach der Randomisierung zusätzlich benötigte begleitende LMT angegeben:

- CLEAR HARMONY: Tabelle 4-30
- CLEAR WISDOM: Tabelle 4-31

Hintergrund-LMT zu Baseline

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT zu Baseline – RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo	Bempedoinsäure	Placebo
N	1488	742	522	257
Statine mit oder ohne andere LMTs, n (%)	1485 (99,9)	742 (100)	470 (90,0)	228 (88,7)
Statine ohne andere LMT	1271 (85,4)	641 (86,4)	416 (79,7)	196 (76,3)
Statine mit anderer LMT	214 (14,4)	101 (13,6)	54 (10,3)	32 (12,5)
Keine LMT, n (%)	2 (0,1)	0	30 (5,7)	14 (5,4)
Nur andere LMT, n (%)	1 (0,1)	0	22 (4,2)	15 (5,8)
LMT: lipidmodifizierende Therapie. Datenbasis: ITT-Population der CLEAR HARMONY, Sicherheitspopulation der CLEAR WISDOM Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a), klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019)				

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT zu Baseline – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Gruppe		
N	234	111
Statine, n (%)	18 (7,7)	11 (9,9)
Andere LMT, n (%)	83 (35,5)	33 (29,7)
Keine LMT, n (%)	133 (56,8)	67 (60,4)
LMT: lipidmodifizierende Therapie.		
Datenbasis: ITT-Population		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Gruppe		
N	1488	742
Patienten mit ≥ 1 Hintergrund-LMT, n (%)	1486 (99,9)	742 (100)
Patienten mit nur Statinen, n (%)	1271 (85,4)	641 (86,4)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	1271 (85,4)	641 (86,4)
<i>Atorvastatin</i>	760 (51,1)	369 (49,7)
<i>Fluvastatin</i>	10 (0,7)	5 (0,7)
<i>Lovastatin</i>	5 (0,3)	1 (0,1)
<i>Pitavastatin</i>	15 (1,0)	4 (0,5)
<i>Pravastatin</i>	70 (4,7)	45 (6,1)
<i>Rosuvastatin</i>	192 (12,9)	109 (14,7)
<i>Simvastatin</i>	219 (14,7)	108 (14,6)
Patienten nur mit anderer LMT, n (%)	1 (0,1)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0
<i>Ezetimib</i>	1 (0,1)	0
Patienten mit Statinen + anderer LMT, n (%)	214 (14,4)	101 (13,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	214 (14,4)	101 (13,6)
<i>Atorvastatin</i>	94 (6,3)	40 (5,4)
<i>Fluvastatin</i>	3 (0,2)	2 (0,3)
<i>Lovastatin</i>	2 (0,1)	2 (0,3)
<i>Pitavastatin</i>	8 (0,5)	2 (0,3)
<i>Pravastatin</i>	22 (1,5)	10 (1,3)
<i>Rosuvastatin</i>	70 (4,7)	37 (5,0)
<i>Simvastatin</i>	15 (1,0)	9 (1,2)

Studie	CLEAR HARMONY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Patienten mit Statinen + anderer LMT, n (%)	214 (14,4)	101 (13,6)
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	164 (11,0)	77 (10,4)
<i>Docosahexaensäure</i>	1 (0,1)	0
<i>Eicosapentaensäure</i>	1 (0,1)	0
<i>Eicosapentaensäureethylester</i>	4 (0,3)	0
<i>Epacaps /06852001/</i>	1 (0,1)	0
<i>Ezetimib</i>	115 (7,7)	56 (7,5)
<i>Fischöl</i>	32 (2,2)	19 (2,6)
<i>Kolestol</i>	1 (0,1)	0
<i>Omega 3 6 9 /06597401/</i>	3 (0,2)	0
<i>Omega-3-Fettsäuren</i>	5 (0,3)	2 (0,3)
<i>Omega-3-Säureethylester</i>	7 (0,5)	4 (0,5)
<i>Pelago /01333901/</i>	1 (0,1)	0
<i>Sitosterol</i>	0	2 (0,3)
<i>Tierisch un spezifiziert w/Cyanocobalamin/Folsäure</i>	1 (0,1)	0
<i>Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe</i>	1 (0,1)	0
Patienten mit Statinen + anderer LMT, n (%)	214 (14,4)	101 (13,6)
Fibrate	54 (3,6)	26 (3,5)
<i>Bezafibrat</i>	0	1 (0,1)
<i>Ciprofibrat</i>	2 (0,1)	0
<i>Fenofibrat</i>	50 (3,4)	25 (3,4)
<i>Fenofibrinsäure</i>	2 (0,1)	0
Patienten mit Statinen + anderer LMT, n (%)	214 (14,4)	101 (13,6)
Gallensäurebinder	6 (0,4)	0
<i>Colesevelam-Hydrochlorid</i>	5 (0,3)	0
<i>Colestyramin</i>	1 (0,1)	0
Patienten mit Statinen + anderer LMT, n (%)	214 (14,4)	101 (13,6)
Nikotinsäure und Derivate	10 (0,7)	4 (0,5)
<i>Inositol-Nicotinat</i>	0	1 (0,1)
<i>Nikotinsäure</i>	10 (0,7)	3 (0,4)
ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Hintergrund-LMT-Medikationen sind Medikationen, die zu Beginn der doppelblinden Studienmedikation verabreicht wurden. Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.		
Datenbasis: ITT-Population		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a)		

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrund-LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	522	257
Patienten mit ≥ 1 Hintergrund-LMT, n (%)	492 (94,3)	243 (94,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	470 (90,0)	228 (88,7)
Atorvastatin	271 (51,9)	131 (51,0)
Rosuvastatin	126 (24,1)	67 (26,1)
Simvastatin	37 (7,1)	18 (7,0)
Pravastatin	22 (4,2)	10 (3,9)
Pitavastatin	5 (1,0)	2 (0,8)
Fluvastatin	5 (1,0)	0
Lovastatin	4 (0,8)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	54 (10,3)	31 (12,1)
Ezetimib	34 (6,5)	20 (7,8)
Fischöl	15 (2,9)	10 (3,9)
Omega-3-Fettsäuren	2 (0,4)	2 (0,8)
Omega-3-säureethylester	3 (0,6)	1 (0,4)
Alirocumab	0	1 (0,4)
Kolestop	0	1 (0,4)
Fibrate, n (%)	25 (4,8)	17 (6,6)
Fenofibrat	22 (4,2)	15 (5,8)
Bezafibrat	2 (0,4)	2 (0,8)
Cholin-Fenofibrat	1 (0,2)	0
Gallensäurebinder, n (%)	3 (0,6)	3 (1,2)
Colesevelam-Hydrochlorid	1 (0,2)	2 (0,8)
Colestyramin	2 (0,4)	0
Colesevelam	0	1 (0,4)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	1 (0,2)	0
Nikotinsäure	1 (0,2)	0
ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Hintergrund-LMT-Medikationen sind auf dem Medikationserhebungsbogen aufgezeichnete Medikationen, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation verabreicht wurden.		
Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.		
Datenbasis: Sicherheitspopulation		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM Table 14.1.4.3 (Esperion Therapeutics Inc. 2019)		

Vorherige LMT

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	1487	742
Patienten mit vorheriger Statin-Medikation, n (%)	480 (32,3)	238 (32,1)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	480 (32,3)	238 (32,1)
Atorvastatin	134 (9,0)	72 (9,7)
Atorvastatin Calcium	81 (5,4)	44 (5,9)
Cerivastatin Natrium	1 (0,1)	0
Fluvastatin	1 (0,1)	1 (0,1)
Lovastatin	3 (0,2)	0
Pitavastatin	0	1 (0,1)
Pravastatin	16 (1,1)	8 (1,1)
Pravastatin Natrium	1 (0,1)	3 (0,4)
Rosuvastatin	22 (1,5)	14 (1,9)
Rosuvastatin Calcium	32 (2,2)	16 (2,2)
Simvastatin	189 (12,7)	78 (10,5)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	0	1 (0,1)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen, n (%)	1 (0,1)	0
Ezetimib/Rosuvastatin Zink	1 (0,1)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	7 (0,5)	2 (0,3)
Bococizumab	1 (0,1)	0
Ezetimib	5 (0,3)	2 (0,3)
Omega-3-Säureethylester	1 (0,1)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0
Fibrate, n (%)	1 (0,1)	1 (0,1)
Fenofibrat	1 (0,1)	0
Gemfibrozil	0	1 (0,1)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	1 (0,1)	0
Nikotinsäure	1 (0,1)	0
ATC-Klassifikation. Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Vorherige Statin-Medikationen sind definiert als Medikationen, die der Patient zu jeglicher Zeit vor dem Screening erhielt und vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation beendete.		
Vorherige andere LMT-Medikationen sind definiert als auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen gesammelte Medikationen, die vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation endeten.		
Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.		
Datenbasis: Sicherheitspopulation. Einer der in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a)		

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	522	257
Patienten mit ≥ 1 vorherigen LMT-Medikation, n (%)	311 (59,6)	151 (58,8)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	309 (59,2)	151 (58,8)
Atorvastatin	187 (35,8)	97 (37,7)
Simvastatin	125 (23,9)	55 (21,4)
Rosuvastatin	94 (18,0)	47 (18,3)
Pravastatin	28 (5,4)	21 (8,2)
Fluvastatin	7 (1,3)	5 (1,9)
Pitavastatin	3 (0,6)	5 (1,9)
Lovastatin	3 (0,6)	4 (1,6)
Cerivastatin	0	1 (0,4)
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	5 (1,0)	2 (0,8)
Ezetimib	2 (0,4)	1 (0,4)
Alirocumab	0	1 (0,4)
Evolcumab	1 (0,2)	0
Fischöl	1 (0,2)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,2)	0
Fibrate, n (%)	0	1 (0,4)
Fenofibrat	0	1 (0,4)
Gallensäurebinder, n (%)	0	1 (0,4)
Colesevelam	0	1 (0,4)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	2 (0,4)	0
Nikotinsäure	2 (0,4)	0
ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Vorherige LMT-Medikationen sind definiert als auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen gesammelte Medikationen, die vor der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation begannen und endeten.		
Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.		
Datenbasis: Sicherheitspopulation		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019)		

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen: Vorherige LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	234	111
Patienten mit ≥ 1 vorheriger LMT, n (%)	234 (100,0)	111 (100,0)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	234 (100,0)	111 (100,0)
Atorvastatin	189 (80,8)	82 (73,9)
Rosuvastatin	153 (65,4)	75 (67,6)
Simvastatin	113 (48,3)	52 (46,8)
Pravastatin	96 (41,0)	45 (40,5)
Pitavastatin	33 (14,1)	12 (10,8)
Lovastatin	22 (9,4)	11 (9,9)
Fluvastatin	10 (4,3)	2 (1,8)
Cerivastatin	4 (1,7)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)
Ezetimib	1 (0,4)	1 (0,9)
Fibrate, n (%)	2 (0,9)	0
Fenofibrat	1 (0,4)	0
Fenofibrinsäure	1 (0,4)	0
Gallensäurebinder, n (%)	0	2 (1,8)
Colesevelam	0	1 (0,9)
Colestyramin	0	1 (0,9)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	1 (0,4)	0
Nikotinsäure	1 (0,4)	0
<p>ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.</p> <p>Vorherige LMT-Medikationen sind Medikationen, die vor dem Zeitpunkt der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation begonnen und beendet wurden. Medikationen sind anhand des World Health Organization Drug Dictionary Version SEPT2017 kodiert.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)</p>		

Begleitende LMT

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	1487	742
Patienten mit begleitender Statin-Medikation, n (%)	1485 (99,9)	742 (100,0)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	1485 (99,9)	742 (100,0)
Atorvastatin	854 (57,4)	409 (55,1)
Rosuvastatin	262 (17,6)	145 (19,5)
Simvastatin	234 (15,7)	117 (15,8)
Pravastatin	92 (6,2)	55 (7,4)
Pitavastatin	23 (1,5)	6 (0,8)
Fluvastatin	13 (0,9)	7 (0,9)
Lovastatin	7 (0,5)	3 (0,4)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Fixkombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen, n (%)	0	1 (0,1)
Inegy (Simvastatin/ Ezetimib)	0	1 (0,1)
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	179 (12,0)	82 (11,1)
Alirocumab	0	1 (0,1)
Docosahexaenoinsäure	1 (0,1)	0
Eicosapentaenoinsäure	1 (0,1)	0
Eicosapentaenoinsäureethylester	6 (0,4)	0
Epacaps /06852001/	1 (0,1)	0
Evolocumab	2 (0,1)	2 (0,3)
Ezetimib	128 (8,6)	59 (8,0)
Fischöl	33 (2,2)	19 (2,6)
Kolestop	1 (0,1)	0
Omega 3 6 9 /06597401/	3 (0,2)	0
Omega-3-Fettsäuren	5 (0,3)	2 (0,3)
Omega-3-Säureethylester	8 (0,5)	4 (0,5)
Pelago /01333901/	1 (0,1)	0
Sitosterol	0	2 (0,3)
Tierisch unspezifiziert w/Cyanocobalamin/Folsäure	1 (0,1)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0
Fibrate, n (%)	55 (3,7)	27 (3,6)
Bezafibrat	0	2 (0,3)
Ciprofibrat	2 (0,1)	0
Fenofibrat	51 (3,4)	25 (3,4)
Fenofibrinsäure	2 (0,1)	0

Studie	CLEAR HARMONY	
	Gruppe	Placebo
Gallensäurebinder, n (%)	Bempedoinsäure	Placebo
	8 (0,5)	1 (0,1)
Colesevelam	1 (0,1)	0
Colesevelam-Hydrochlorid	5 (0,3)	0
Colestipol	0	1 (0,1)
Colestyramin	2 (0,1)	0
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	10 (0,7)	4 (0,5)
Inositol-Nikotinat	0	1 (0,1)
Nikotinsäure	10 (0,7)	3 (0,4)
<p>ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.</p> <p>Begleitende LMT-Medikationen in dieser Tabelle sind definiert als Medikationen, die zu Beginn der doppelblinden Studienmedikation bereits verabreicht wurden, oder neue Medikationen, die nach Beginn der doppelblinden Studienmedikation oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation begonnen wurden. Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation. Einer der in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a)</p>		

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	522	257
Patienten mit ≥ 1 begleitender LMT, n (%)	501 (96,0)	245 (95,3)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	478 (91,6)	232 (90,3)
Atorvastatin	281 (53,8)	135 (52,5)
Rosuvastatin	136 (26,1)	70 (27,2)
Simvastatin	44 (8,4)	24 (9,3)
Pravastatin	24 (4,6)	11 (4,3)
Pitavastatin	5 (1,0)	2 (0,8)
Fluvastatin	5 (1,0)	0
Lovastatin	5 (1,0)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	63 (12,1)	38 (14,8)
Ezetimib	39 (7,5)	24 (9,3)
Fischöl	18 (3,4)	11 (4,3)
Omega-3-Fettsäuren	2 (0,4)	3 (1,2)
Omega-3-säureethylester	3 (0,6)	1 (0,4)
Alirocumab	0	2 (0,8)
Evolocumab	1 (0,2)	1 (0,4)
Kolestop	0	1 (0,4)
Fibrate, n (%)	26 (5,0)	17 (6,6)
Fenofibrat	23 (4,4)	15 (5,8)
Bezafibrat	2 (0,4)	2 (0,8)
Cholin-Fenofibrat	1 (0,2)	0
Gallensäurebinder, n (%)	5 (1,0)	3 (1,2)
Colesevelam-Hydrochlorid	3 (0,6)	2 (0,8)
Cholestyramin	2 (0,4)	0
Colesevelam	0	1 (0,4)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	1 (0,2)	0
Nikotinsäure	1 (0,2)	0
<p>ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.</p> <p>Begleitende LMT-Medikationen sind definiert als auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen aufgezeichnete Medikationen, die vor Beginn der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation begannen und darüber hinaus andauerten oder die nach der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation aber innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation begannen.</p> <p>Medikationen sind anhand WHO Drug DDE B2 SEP2017 kodiert.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR WISDOM (Esperion Therapeutics Inc. 2019)</p>		

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende LMT-Medikationen nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR SERENITY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Gruppe		
N	234	111
Patienten mit ≥ 1 begleitender LMT, n (%)	106 (45,3)	44 (39,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	21 (9,0)	11 (9,9)
Rosuvastatin	7 (3,0)	4 (3,6)
Pravastatin	5 (2,1)	3 (2,7)
Atorvastatin	5 (2,1)	1 (0,9)
Simvastatin	3 (1,3)	0
Lovastatin	0	2 (1,8)
Pitavastatin	1 (0,4)	1 (0,9)
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	80 (34,2)	28 (25,2)
Fischöl	41 (17,5)	12 (10,8)
Ezetimib	35 (15,0)	15 (13,5)
Omega-3-Fettsäuren	4 (1,7)	3 (2,7)
Alirocumab	4 (1,7)	1 (0,9)
Omega-3-säureethylester	1 (0,4)	1 (0,9)
Eicosapentaenoinsäure	0	1 (0,9)
Eicosapentaenoinsäureethylester	1 (0,4)	0
Kolestipol	0	1 (0,9)
Sitosterol	1 (0,4)	0
Fibrate, n (%)	8 (3,4)	4 (3,6)
Fenofibrat	8 (3,4)	3 (2,7)
Gemfibrozil	0	1 (0,9)
Gallensäurebinder, n (%)	5 (2,1)	3 (2,7)
Colesevelam-Hydrochlorid	2 (0,9)	3 (2,7)
Colesevelam	1 (0,4)	0
Colestipol	1 (0,4)	0
Colestipol-Hydrochlorid	1 (0,4)	0
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	5 (2,1)	1 (0,9)
Nikotinsäure	5 (2,1)	1 (0,9)
<p>ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.</p> <p>Begleitende LMT-Medikationen sind Medikationen, die vor dem Zeitpunkt der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation verabreicht wurden und über diesen Zeitpunkt hinaus fortgesetzt wurden; oder die nach der ersten Dosis der Studienmedikation aber vor 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurden.</p> <p>Medikationen sind anhand des World Health Organization Drug Dictionary Version SEPT2017 kodiert.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation</p> <p>Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR SERENITY (Esperion Therapeutics Inc. 2018b)</p>		

Änderung der LMT

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen: Zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR HARMONY	
	Bempedoinsäure	Placebo
Gruppe		
N	1487	742
Patienten, die zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung benötigen, n (%)	125 (8,4)	71 (9,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	101 (6,8)	62 (8,4)
Atorvastatin	52 (3,5)	33 (4,4)
Rosuvastatin	30 (2,0)	20 (2,7)
Simvastatin	12 (0,8)	8 (1,1)
Pravastatin	8 (0,5)	6 (0,8)
Pitavastatin	2 (0,1)	0
Fluvastatin	1 (0,1)	1 (0,1)
Lovastatin	1 (0,1)	0
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Fixkombination mit anderer LMT, n (%)	0	1 (0,1)
Inegy (Simvastatin/Ezetimib)	0	1 (0,1)
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	25 (1,7)	11 (1,5)
Ezetimib	14 (0,9)	7 (0,9)
Evolocumab	4 (0,3)	3 (0,4)
Eicosapentaenoinsäureethylester	3 (0,2)	0
Alirocumab	2 (0,1)	1 (0,1)
Fischöl	2 (0,1)	0
Omega-3-Säureethylester	2 (0,1)	0
Fibrate, n (%)	7 (0,5)	3 (0,4)
Fenofibrat	7 (0,5)	2 (0,3)
Bezafibrat	0	1 (0,1)
Gallensäurebinder, n (%)	4 (0,3)	1 (0,1)
Cholestyramin	3 (0,2)	0
Colesevelam	1 (0,1)	0
Colestipol	0	1 (0,1)
Nikotinsäure und Derivate, n (%)	0	1 (0,1)
Nikotinsäure	0	1 (0,1)
ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Datenbasis: Sicherheitspopulation. Einer der in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.		
Quelle: klinischer Studienbericht CLEAR HARMONY (Esperion Therapeutics Inc. 2018a)		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen: Zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung nach ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugtem Begriff – RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CLEAR WISDOM	
	Bempedoinsäure	Placebo
N	522	257
Patienten, die zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung benötigen, n (%)	51 (9,8)	24 (9,3)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, n (%)	39 (7,5)	18 (7,0)
Atorvastatin	17 (3,3)	10 (3,9)
Rosuvastatin	17 (3,3)	8 (3,1)
Pravastatin	3 (0,6)	0
Simvastatin	3 (0,6)	1 (0,4)
Lovastatin	2 (0,4)	0
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe, n (%)	12 (2,3)	5 (1,9)
Ezetimib	5 (1,0)	2 (0,8)
Fischöl	5 (1,0)	1 (0,4)
Alirocumab	1 (0,2)	1 (0,4)
Evolocumab	1 (0,2)	0
Kolestop	0	1 (0,4)
Fibrate, n (%)	1 (0,2)	2 (0,8)
Fenofibrat	1 (0,2)	2 (0,8)
Gallensäurebinder, n (%)	2 (0,4)	0
Colesevelam-Hydrochlorid	2 (0,4)	0
ATC-Klassifikation, Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LMT, lipidmodifizierende Therapie.		
Datenbasis: Sicherheitspopulation.		

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.

Für die Ableitung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure werden die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM herangezogen und in eine Meta-Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wird die Studie CLEAR SERENITY ergänzend dargestellt. Im Folgenden werden die einzelnen Studien hinsichtlich Studiendesign, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

CLEAR HARMONY

Die Studie CLEAR HARMONY ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Langzeit-Sicherheits- und -Verträglichkeitsstudie der Phase III zu Bempedoinsäure in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind.

Fragestellung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit der Bempedoinsäure versus Placebo in Patienten mit Hyperlipidämie (mit zugrunde liegender HeFH und/oder ASCVD), die trotz des Erhalts einer LMT einschließlich maximal tolerierter Statin-Therapie ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und einen erhöhten LDL-C-Spiegel hatten.

Population

Es wurden männliche und weibliche Erwachsene mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (HeFH und/oder ASCVD) eingeschlossen, die einem Screening-LDL-C-Spiegel ≥ 70 mg/dl aufwiesen und eine LMT einschließlich maximal tolerierter und für mindestens vier Wochen stabiler Statin-Therapie erhielten.

Randomisierung

Es wurden 3395 Patienten gescreent. Im Anschluss an einen etwa zweiwöchigen Screening-Zeitraum wurden 2230 Patienten im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko (Diagnose einer FeFH mit/ohne ASCVD versus nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Baseline mittels eines interaktiven Webdialogsystems randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Bempedoinsäure 180 mg (n = 1488) oder Placebo (n = 742). Einer der in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten erhielt keine Dosis der Studienmedikation.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Patienten wurden in einem doppelblinden Behandlungszeitraum für 52 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Bempedoinsäure oder mit Placebo behandelt. Bempedoinsäure 180 mg oder das entsprechende Placebo wurden einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht. Die Behandlung der Patienten mit Bempedoinsäure entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Die Studiendauer von 52 Wochen bildet eine Langzeitbehandlung adäquat ab.

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

Nach Studienabschluss wurde geeigneten Patienten der Einschluss in die offene Verlängerungsstudie (Open-Label-Extension-Studie) 1002-050 angeboten, in der alle Patienten Bempedoinsäure 180 mg für 78 Wochen erhielten.

Lipidmodifizierende Therapie (LMT)

Patienten mussten eine stabile LMT-Dosierung einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens vier Wochen vor dem Screening erhalten haben (mindestens sechs Wochen stabil bei Fibraten) und setzten die Hintergrund-LMT während der Studie fort. Andere Statin-Regime als eine tägliche Anwendung und sehr geringe Dosierungen waren gestattet. Die maximal tolerierte LMT wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und verfügbaren Quellen, einschließlich der vom Patienten berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt. Den Patienten wurde außerdem zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten.

Während der Studie durften Gemfibrozil und Simvastatin ≥ 40 mg/Tag (ab Studienprotokolländerung 5 [10.05.2017]) nicht verabreicht werden. Eine Behandlung mit Mipomersen, Lomitapid oder Apherese war während der Studie ebenfalls nicht gestattet und musste mindestens drei Monate vor dem Screening beendet worden sein. PCSK9-Inhibitoren waren zum Screening und vier Wochen zuvor nicht gestattet, die Initiierung war jedoch ab Woche 24 unter Einhaltung der Protokollkriterien erlaubt.

Zum Studienbeginn (Baseline) wurden 49,9 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) mit einer hohen Statin-Dosis, 43,5 % der Patienten mit einer moderaten Statin-Dosis und 6,6 % der Patienten mit einer niedrigen Statin-Dosis behandelt. Eine hohe Statin-Dosis konnte Atorvastatin 40 – 80 mg oder Rosuvastatin 20 – 40 mg umfassen. Eine mittlere Statin-Dosis war definiert als Atorvastatin 10 – 20 mg, Rosuvastatin 5 – 10 mg, Simvastatin 20 – 40 mg (< 40 mg ab Studienprotokolländerung 5 [10.05.2017]), Pravastatin 40 – 80 mg, Lovastatin 40 mg, Fluvastatin XL 80 mg, Fluvastatin 40 mg oder Pitavastatin 2 – 4 mg. Zu einer niedrigen Statin-Dosis zählten Simvastatin 10 mg, Pravastatin 10 – 20 mg, Lovastatin 20 mg, Fluvastatin 20 – 40 mg oder Pitavastatin 1 mg. Am häufigsten handelte es sich bei dem verabreichten Statin um Atorvastatin, gefolgt von Rosuvastatin und Simvastatin. Etwa 14,1 % der Patienten erhielten neben Statinen weitere LMT, bei 7,7 % der Patienten handelte es sich dabei um Ezetimib.

Während der Studie erhielten 99,9 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) Statine, am häufigsten Atorvastatin, gefolgt von Rosuvastatin und Simvastatin. Ezetimib wurde von 8,4 % der Patienten während der Studie eingenommen. Die LMT wurde bei 8,8 % der Patienten während der Studie angepasst. Ab Studienprotokolländerung 5 (10.05.2017) war die Einnahme von Simvastatin ≥ 40 mg nicht mehr gestattet. Betroffene Patienten brachen die Studienmedikation ab, konnten aber mit ihrem Einverständnis bezüglich der Sicherheit nachverfolgt werden.

Der Prüfarzt war gegenüber den LDL-C-Werten der Patienten verblindet. Ab Woche 24 benachrichtigte das zentrale Labor den Prüfarzt jedoch, wenn das LDL-C 170 mg/dl (4,4 mmol/l) überschritt und den Baseline-Wert um $\geq 25\%$ überschritt. Daraufhin konnte der Prüfarzt nach einer bestätigenden LDL-C-Bestimmung die Therapie entsprechend dem Behandlungsstandard und der lokalen Praxis einschließlich PCSK9-Inhibitoren, jedoch unter Ausschluss von Simvastatin ≥ 40 mg/Tag und Gemfibrozil, anpassen. Daher bildet der Vergleichsarm (Placebo) die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes, adäquat ab.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die allgemeine Sicherheit, welche unerwünschte Ereignisse, klinische Laborwerte der Sicherheit, körperliche Untersuchung, Vitalparameter und Elektrokardiogramm umfasste.

Hauptwirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Wirksamkeitsendpunkt), die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline, sowie die prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten die prozentuale Änderung oder Änderung gegenüber Baseline von LDL-C, HDL-C, TGs, TC, Nicht-HDL-C, hsCRP und Apo B zu anderen im Protokoll geplanten Zeitpunkten, den Anteil der Patienten mit Erreichen eines LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12, 24 und 52 und die Auswertung der Patienten, die eine zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung benötigen. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie CLEAR HARMONY erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: (UE mit Todesfolge werden unter Sicherheit dargestellt)
- Morbidität: LDL-C
 - Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 52, 24 und 12
 - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52, 24 und 12
- Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse):
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris

- Koronare Revaskularisation
- Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse):
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation
- 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, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % 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 (beinhaltet auch 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 (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in 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 der finale Datenschnitt war der Tag, an dem der letzte randomisierte Patient seine letzte Studienvsiste beendete (21.02.2018). Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CLEAR HARMONY sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der

maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Bempedoinsäure behandelt wird. Die Studie umfasste Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die beim Screening einen LDL-C-Spiegel ≥ 70 mg/dl aufwiesen und eine LMT einschließlich maximal tolerierter und für mindestens vier Wochen stabiler Statin-Therapie erhielten. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

Die Hintergrund- bzw. 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). Als Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin wird vorrangig Ezetimib empfohlen und in Deutschland verordnet (Mach *et al.* 2020), auch dies spiegelt die während der Studie begleitend eingesetzten lipidmodifizierenden Wirkstoffe wider.

Die Studie wurde in insgesamt 114 Studienzentren in Deutschland, Kanada, der Niederlande, Polen, UK und 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 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

CLEAR WISDOM

Die Studie CLEAR WISDOM ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bempedoinsäure (ETC-1002) in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind.

Fragestellung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der 12-wöchigen Wirksamkeit von Bempedoinsäure 180 mg/Tag versus Placebo bezüglich der Verringerung des LDL-C in Patienten mit Hyperlipidämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mit zugrunde liegender HeFH und/oder ASCVD), die durch ihre maximal tolerierte LMT nicht adäquat kontrolliert sind.

Population

Es wurden männliche und weibliche Erwachsene mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (HeFH und/oder ASCVD) eingeschlossen, die einem LDL-C-Spiegel ≥ 100 mg/dl zu Woche -5 und ≥ 70 mg/dl zu Woche -1 aufwiesen und eine LMT einschließlich maximal tolerierter und für mindestens vier Wochen stabiler Statin-Therapie erhielten.

Randomisierung

Es wurden 2.300 Patienten gescreent. Geeignete Patienten absolvierten zunächst einen vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-in-Zeitraum. Im Anschluss wurden 779 Patienten im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko (Diagnose einer FeFH mit/ohne ASCVD versus nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Baseline mittels eines interaktiven Webdialogsystems randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Bempedoinsäure 180 mg (n = 522) oder Placebo (n = 257).

Intervention und Vergleichstherapie

Geeignete Patienten begannen zu Woche –4 die Behandlung mit dem einfachblinden Placebo der Studie. Die Patienten sollten währenddessen ihre LMT, lipidsenkende Diät und Sportroutine aufrechterhalten. Diese Run-in-Behandlung mit dem einfachblinden Placebo diente dazu, die Adhärenz sowie die Verträglichkeit des Placebos zu ermitteln.

Die Randomisierung erfolgte zu Tag 1 des doppelblinden Behandlungszeitraums. Anschließend wurden die Patienten für 52 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppeneinteilung entweder mit Bempedoinsäure oder mit Placebo behandelt. Bempedoinsäure 180 mg oder das entsprechende Placebo wurden einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht. Die Behandlung der Patienten mit Bempedoinsäure entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung. (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020) Die Studiendauer von 52 Wochen bildet eine Langzeitbehandlung adäquat ab.

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

Lipidmodifizierende Therapie (LMT)

Patienten mussten eine stabile LMT-Dosierung einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens vier Wochen vor dem Screening erhalten haben (mindestens drei vorherige Dosen bei PCSK9-Inhibitoren; mindestens sechs Wochen stabil bei Fibraten) und setzten die Hintergrund-LMT während der Studie fort. Andere Statin-Regime als eine tägliche Anwendung und sehr geringe Dosierungen waren gestattet, aber der Grund, warum keine hohe Dosis verabreicht wurde, musste dokumentiert sein. Die maximal tolerierte LMT wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und verfügbaren Quellen, einschließlich der vom Patienten berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt. Den Patienten wurden außerdem zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten.

Während der Studie durften Gemfibrozil und Simvastatin ≥ 40 mg/Tag nicht verabreicht werden. Eine Behandlung mit Cholesterylestertransferprotein-Inhibitoren, Mipomersen, Lomitapid oder Produkten, die Red-Yeast-Rice-Extrakt beinhalten, war während der Studie ebenfalls nicht gestattet.

Zum Studienbeginn (Baseline) wurden 53,0 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) mit einer hohen Statin-Dosis, 31,8 % der Patienten mit einer moderaten Statin-Dosis und 15,1 % der Patienten mit einer niedrigen Statin-Dosis behandelt. Eine hohe Statin-Dosis konnte Atorvastatin 40 – 80 mg oder Rosuvastatin 20 – 40 mg umfassen. Eine mittlere Statin-Dosis war definiert als Atorvastatin 10 – 20 mg, Rosuvastatin 5 – 10 mg, Simvastatin 20 – 40 mg (Simvastatin \geq 40 mg war in der Studie nicht erlaubt), Pravastatin 40 – 80 mg, Lovastatin 40 mg, Fluvastatin XL 80 mg, Fluvastatin 40 mg oder Pitavastatin 2 – 4 mg. Zu einer niedrigen Statin-Dosis zählten Simvastatin 10 mg, Pravastatin 10 – 20 mg, Lovastatin 20 mg, Fluvastatin 20 – 40 mg, Pitavastatin 1 mg oder keine Statin-Dosis. Am häufigsten handelte es sich bei dem verabreichten Statin um Atorvastatin, gefolgt von Rosuvastatin und Simvastatin. Etwa 11,0 % der Patienten erhielten neben Statinen weitere LMT, bei 8,0 % der Patienten handelte es sich dabei um Ezetimib.

Während der Studie erhielten 95,8 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) Statine, am häufigsten Atorvastatin, gefolgt von Rosuvastatin und Simvastatin. Ezetimib wurde von 8,1 % der Patienten während der Studie eingenommen. Die LMT wurde bei 9,6 % der Patienten während der Studie angepasst.

Der Prüfarzt war gegenüber den LDL-C-Werten der Patienten verblindet. Ab Woche 24 benachrichtigte das zentrale Labor den Prüfarzt jedoch, wenn das LDL-C 170 mg/dl (4,4 mmol/l) überschritt und den Baseline-Wert um \geq 25 % überschritt. Daraufhin konnte der Prüfarzt nach einer bestätigenden LDL-C-Bestimmung die Therapie entsprechend dem Behandlungsstandard und der lokalen Praxis, jedoch unter Ausschluss von Simvastatin \geq 40 mg/Tag und Gemfibrozil, anpassen. Daher bildet der Vergleichsarm (Placebo) die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes, adäquat ab.

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline, die prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline und die absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline. Als tertiäre Endpunkte wurden die absolute und prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 52 gegenüber Baseline, die prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 24 und 52 gegenüber Baseline und die prozentuale Änderung der TG und des HDL-C zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline untersucht. Die Sicherheitsendpunkte umfassten die Anzahl der Patienten mit während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen, Laborwerte der Sicherheit und Vitalparameter, sowie Raten adjudizierter kardiovaskulärer Ereignisse. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie CLEAR WISDOM erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: (UE mit Todesfolge werden unter Sicherheit dargestellt)
- Morbidität: LDL-C
 - Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 52, 24 und 12
 - Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52, 24 und 12
- Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse):
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
 - Koronare Revaskularisation
 - Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse):
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge, UE die zum Behandlungsabbruch führten)
 - UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % 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 (beinhaltet auch 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 (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war der 25.09.2018. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CLEAR WISDOM sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Bempedoinsäure behandelt wird. Die Studie umfasste Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die einem LDL-C-Spiegel ≥ 100 mg/dl zu Woche -5 und ≥ 70 mg/dl zu Woche -1 aufwiesen und eine LMT einschließlich maximal tolerierter und für mindestens vier Wochen stabiler Statin-Therapie erhielten. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

Die Hintergrund- bzw. 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). Als Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin wird vorrangig Ezetimib empfohlen und in Deutschland verordnet (Mach *et al.* 2020), auch dies spiegeln die während der Studie begleitend eingesetzten lipidmodifizierenden Wirkstoffe wider.

Die Studie wurde in 91 (Screening) bzw. 86 (Randomisierung) Studienzentren in Deutschland, Kanada, Polen, UK, Ukraine und 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 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

Ähnlichkeit der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Fragestellung und Endpunkte

Bei beiden Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studien der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bempedoinsäure 180 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind. Dabei war das primäre Studienziel der CLEAR HARMONY die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Bempedoinsäure, während der primäre Fokus der CLEAR WISDOM auf der Wirksamkeit lag.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Außerdem wurde in beiden Studien die prozentuale Änderung dieses patientenrelevanten Endpunktes zu weiteren Zeitpunkten (24 und 52 Wochen) erhoben und die Sicherheit erfasst. Die wesentlichen Endpunkte sind in beiden Studien auf die gleiche Weise erhoben und damit vergleichbar.

Population

Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien sind vergleichbar. Es wurden jeweils männliche und weibliche Erwachsene mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (HeFH und/oder ASCVD) eingeschlossen, die einen Screening-LDL-C-Spiegel ≥ 70 mg/dl aufwiesen und eine LMT einschließlich maximal tolerierter und für mindestens vier Wochen stabiler Statin-Therapie erhielten. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in beiden Studien mit den gleichen Stratifizierungskriterien.

In der Studie CLEAR WISDOM wurden die Adhärenz sowie die Verträglichkeit des einfachblinden Placebos während eines vierwöchigen Run-in-Zeitraums untersucht. Patienten mit fehlender Adhärenz oder Verträglichkeit wurden ausgeschlossen. In der Studie CLEAR HARMONY fand kein Placebo-Run-in-Zeitraum statt. Dieser Unterschied im Studiendesign beeinflusst die Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse im Studienzeitraum nicht wesentlich.

In beiden Studien waren die Patienten mehrheitlich männlich, mit einem ähnlichen medianen Alter zwischen 64 und 67 Jahren und vergleichbarem Body-Mass-Index, und gehörten mehrheitlich der Ethnie der Kaukasier an. Beide Studien wurden in Europa und Nordamerika durchgeführt, wobei die Mehrheit der Patienten jeweils in Europa behandelt wurde. Das mediane LDL-C der Gesamtpopulation zu Baseline lag in der CLEAR HARMONY bei 96 mg/dl und in der CLEAR WISDOM bei 113 mg/dl. Die Patienten der CLEAR WISDOM wiesen somit im Median leicht höhere Baseline-LDL-C-Werte auf als die Patienten der CLEAR HARMONY. Beide Patientenpopulationen bestanden zu mehr als 90 % aus Patienten mit ASCVD-Vorgeschichte und beinhalteten einen geringen Anteil von Patienten mit HeFH. Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren in beiden Studienpopulationen ähnlich verteilt.

Intervention und Vergleichstherapie

Sowohl in der Studie CLEAR HARMONY als auch in der Studie CLEAR WISDOM erhielten die Patienten während des doppelblinden Behandlungszeitraums Bempedoinsäure 180 mg oder das entsprechende Placebo einmal täglich als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen in Ergänzung zur maximal tolerierten medikamentösen LMT nach Maßgabe des Arztes. Die Exposition gegenüber der Studienmedikation war in beiden Studien ähnlich. Die Behandlung mit Bempedoinsäure entspricht der Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020), die Vergleichstherapie bildet in beiden Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

Lipidmodifizierende Therapie

In der Studie CLEAR HARMONY war die begleitende Anwendung eines PCSK9-Inhibitors oder die vorherige Anwendung eines PCSK9-Inhibitors innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening nicht gestattet. In der Studie CLEAR WISDOM konnten die Patienten PCSK9-Inhibitoren erhalten, wenn diese zum Screening seit mindestens drei Dosierungen stabil waren, dies betraf jedoch nur einzelne Patienten.

Während beiden Studien erhielten mehr als 90 % der Patienten eine begleitende Statin-Behandlung und 10 % bis 15 % Medikationen der Kategorie andere lipidmodifizierende Wirkstoffe. Die einzelnen Statine und anderen Wirkstoffe waren in beiden Studienpopulationen ähnlich verteilt. In beiden Studien war eine Anpassung der LMT ab Woche 24 gestattet, sofern präspezifizierte Protokollkriterien erfüllt waren. Daher bildet der Vergleichsarm (Placebo) jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes, adäquat ab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der beiden Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Beschreibung der Einzelstudien).

Fazit

Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind beides RCT, die in der Fragestellung, der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Behandlung mit Intervention und Vergleichstherapie, der begleitenden LMT, der erhobenen Endpunkte sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ähnlich sind. Sie sind somit grundsätzlich für den Einschluss in eine Meta-Analyse geeignet.

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Die Studie CLEAR SERENITY ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III zu Bempedoinsäure in Patienten mit erhöhtem LDL-C, die Statin-intolerant sind.

Fragestellung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo anhand der Verringerung des LDL-C in Patienten mit erhöhtem LDL-C, die Statin-intolerant sind.

Population

Es wurden männliche und weibliche Erwachsene eingeschlossen, die die Notwendigkeit einer Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse und ein Screening-LDL-C ≥ 130 mg/dl oder die Notwendigkeit einer Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse und/oder HeFH und ein Screening-LDL-C ≥ 100 mg/dl aufwiesen. Alle Patienten mussten zu Woche -1 ein LDL-C ≥ 70 mg/dl haben. Patienten mit Primärprävention mussten mindestens eine Vorgeschichte des Bedarfs einer LMT basierend auf den lokalen Leitlinien haben. Patienten mit Sekundärprävention umfassten jene mit einer medizinischen Vorgeschichte einer HeFH, koronaren Herzkrankheit, einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder einer zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankung. Die Patienten mussten zudem Statin-intolerant sein. Statin-Intoleranz war definiert als das Unvermögen, zwei oder mehr Statine, eines bei geringer Dosis, zu tolerieren, aufgrund eines unerwünschten Sicherheitsereignisses, das während der Statin-Behandlung begann oder sich verschlimmerte und sich auflöste oder verbesserte, wenn die Statin-Behandlung abgesetzt wurde. Patienten, die eine Behandlung mit sehr geringer Statin-Dosis tolerieren, wurden als intolerant gegenüber Statin in geringer Dosierung betrachtet. Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung war definiert als eine mittlere tägliche Dosis Rosuvastatin < 5 mg, Atorvastatin < 10 mg, Simvastatin < 10 mg, Lovastatin < 20 mg, Pravastatin < 40 mg, Fluvastatin < 40 mg oder Pitavastatin < 2 mg.

Randomisierung

Es wurden 602 Patienten gescreent. Geeignete Patienten absolvierten zunächst einen vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-in-Zeitraum. Im Anschluss wurden 345 Patienten im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH mittels eines interaktiven Webdialogsystems randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Bempedoinsäure 180 mg (n = 234) oder Placebo (n = 111).

Intervention und Vergleichstherapie

Geeignete Patienten begannen zu Woche -4 die Behandlung mit dem einfachblinden Placebo der Studie. Die Randomisierung erfolgte zu Tag 1 des doppelblinden Behandlungszeitraums. Anschließend wurden die Patienten für 24 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Bempedoinsäure oder mit Placebo behandelt. Bempedoinsäure 180 mg oder das entsprechende Placebo wurden einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht.

Die Behandlung der Patienten mit Bempedoinsäure entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Die Studiendauer von 24 Wochen bildet jedoch eine Langzeitbehandlung nicht adäquat ab. Da die Studie zulassungsrelevant war, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Lipidmodifizierende Therapie

Die Patienten konnten ihre LMT (einschließlich Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung, wenn sie vom Patienten gut toleriert wurde) während der Studie fortsetzen, sofern die Arzneimittel und Dosierungen für vier Wochen vor dem Screening stabil waren (mindestens drei vorherige Dosen bei PCSK9-Inhibitoren; mindestens sechs Wochen stabil bei Fibraten). Den Patienten wurde außerdem zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten.

Bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, war Gemfibrozil durch die Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Mipomersen, Lomitapid, Apherese, Cholesterylestertransferprotein-Inhibitoren, Produkten, die Red-Yeast-Rice-Extrakt oder Berberin beinhalten, oder Statinen mit einer mittleren täglichen Dosierung von Rosuvastatin ≥ 5 mg, Atorvastatin ≥ 10 mg, Simvastatin ≥ 10 mg, Lovastatin ≥ 20 mg, Pravastatin ≥ 40 mg, Fluvastatin ≥ 40 mg oder Pitavastatin ≥ 2 mg war während der Studie ebenfalls nicht gestattet.

Zum Studienbeginn (Baseline) erhielten 58,0 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) keine LMT, 33,6 % eine andere LMT als Statine und 8,4 % der Patienten Statine. Alle Patienten hatten vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation mindestens eine Statin-Behandlung begonnen und beendet. Etwa 78,6 % der Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit Atorvastatin erhalten, 66,1 % Rosuvastatin, 47,8 % Simvastatin und 40,9 % Pravastatin. Gründe für eine Statin-Intoleranz waren bei mehr als 90 % der Patienten Muskelsymptome. Eine vorherige LMT mit Fibraten, Gallensäurebindern, Nikotinsäure und Derivaten oder anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen hatte jeweils weniger als 1 % der Patienten erhalten.

Während der Studie erhielten 43,5 % der Patienten der gesamten Studienpopulation (beide Behandlungsarme) mindestens eine begleitende LMT, vorrangig Fischöl und Ezetimib.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline, die prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline, sowie die absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline. Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 24 gegenüber Baseline und die prozentuale Änderung von TGs und HDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline. Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie CLEAR SERENITY erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: (UE mit Todesfolge werden unter Sicherheit dargestellt)
- Morbidität: LDL-C
 - Anteil Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12 und 24
 - Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24
- Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse):
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
 - Koronare Revaskularisation
 - Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse):
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen
 - Nicht-kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-koronare arterielle Revaskularisation
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge, UE die zum Behandlungsabbruch führten)
 - UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % 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 (beinhaltet auch 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 (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in einem Studienarm)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war der 16.04.2018. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CLEAR SERENITY sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierten Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Bempedoinsäure behandelt wird. Die Studie umfasste Statin-intolerante Patienten mit einem erhöhten Screening-LDL-C-Spiegel, die eine Primärprävention oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse benötigen und/oder eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie haben. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

Die Studie wurde in insgesamt 97 Studienzentren in der USA und Kanada durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLEAR HARMONY	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR WISDOM	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM und CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Webdialogsystems und somit adäquat durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität (LDL-C)	Morbidität (kardiovaskuläre Ereignisse)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
CLEAR HARMONY	Ja ¹	Ja	Ja	Nein	Ja
CLEAR WISDOM	Ja ¹	Ja	Ja	Nein	Ja
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Ja ¹	Ja	Ja	Nein	Ja
¹ 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 ≥ 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 4-34: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
CLEAR HARMONY	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.
CLEAR WISDOM	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.
CLEAR SERENITY (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 4-35: 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 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: LDL-C“

Studie	Operationalisierung
CLEAR HARMONY	<p>Die Darstellung des Endpunkts „LDL-C“ basiert auf einer Hauptanalyse (Langzeit-Wirksamkeitseindpunkt der Studie) und ergänzenden Analysen sowie Sensitivitätsanalysen.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12 <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>zu LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse auf Basis der ITT-Population, abgeleitete Randomisierungsstrata • Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation • Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation, ohne zusätzliche begleitende LMT <p>zu Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren

Bestimmung des Parameters

Um die Wirkung von Bempedoinsäure 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 für die Berechnung des LDL-C erfolgten in einem zentralen Labor.

Erhebungszeitpunkte

Der LDL-C-Spiegel wurde in der Studie zum Screening, zu Tag 1 des Behandlungszeitraums und zu Woche 4, 8, 12, 24, 36 und 52 des Behandlungszeitraums bestimmt. Wenn protokoll-spezifizierte Kriterien (mind. 10 Stunden Fasten) nicht eingehalten wurden, wurde die Messung innerhalb einer Woche wiederholt.

Statistische Auswertung

Hauptanalyse und ergänzende Analysen

Die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, wobei die Behandlung und die Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate verwendet wurden. Als Baseline-Wert wurde der Mittelwert des Screening-Werts und dem Wert zu Tag 1/Woche 0 vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation definiert. Wenn nur eine Untersuchung/ein Wert verfügbar war, wurde dies als Baseline-Wert verwendet. 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.

Für die Interventionsgruppe Bempedoinsäure sowie für die Kontrollgruppe Placebo werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) der prozentualen Änderung gegenüber dem Auswertungszeitpunkt für Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI.

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 12, 24 und 52 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 [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren, 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, 24 und 52 gegenüber Baseline wurde anhand folgender Sensitivitätsanalysen überprüft:

- Analyse auf Basis der ITT-Population unter Verwendung von aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) abgeleiteten Randomisierungsstrata anstelle der Aufzeichnungen des interaktiven Web-Response-Systems.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des Anteils der Patienten, die zu Woche 12, 24 und 52 einen LDL-C-Spiegel < 70 mg/dl erreichten, wurde die Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren unter Verwendung des Chi-

	<p>Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher (wenn ein Zellenwert < 5 war) für den Vergleich der Behandlungsgruppen wiederholt.</p> <p>Abgesehen von genannten Änderungen erfolgten die Analysen und die Darstellung wie für die Hauptanalyse beschrieben.</p>
<p>CLEAR WISDOM</p>	<p>Die Darstellung des Endpunkts „LDL-C“ basiert auf einer Hauptanalyse (Langzeit-Wirksamkeitseffekt der Studie) und ergänzenden Analysen sowie Sensitivitätsanalysen.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline • LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12 <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>zu LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse auf Basis der ITT-Population, abgeleitete Randomisierungsstrata • Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation • Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation, ohne zusätzliche begleitende LMT <p>zu Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren <p><u>Bestimmung des Parameters</u></p> <p>Um die Wirkung von Bempedoinsäure 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 für die Berechnung des LDL-C erfolgten in einem zentralen Labor.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der LDL-C-Spiegel wurde in der Studie zum Screening, im Placebo-Run-in-Zeitraum zu Woche –1 und im Behandlungszeitraum zu Tag 1 und zu Woche 4, 12, 24 und 52 bestimmt.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, wobei die Behandlung und die Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Faktoren und der Baseline-LDL-C-Wert als Kovariate verwendet wurden. Als Baseline-Wert wurde der Durchschnitt der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1 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. Für die Interventionsgruppe Bempedoinsäure sowie für die Kontrollgruppe Placebo werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der prozentualen</p>

Änderung gegenüber dem Auswertungszeitpunkt für Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI.

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 12, 24 und 52 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 [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren, 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, 24 und 52 gegenüber Baseline wurde anhand folgender Sensitivitätsanalysen überprüft:

- Analyse auf Basis der ITT-Population unter Verwendung von aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) abgeleiteten Randomisierungsstrata anstelle der Aufzeichnungen des interaktiven Web-Response-Systems.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des Anteils der Patienten, die zu Woche 12, 24 und 52 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.

CLEAR
SERENITY
(ergänzend
dargestellt)

Die ergänzende Darstellung des Endpunkts „LDL-C“ basiert auf den folgenden Analysen:

- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline
- LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12

Sensitivitätsanalysen

zu LDL-C, prozentuale Änderung zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline:

- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation
- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation, ohne Daten ab dem Zeitpunkt zusätzlicher begleitender LMT

zu Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl:

- Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren

Bestimmung des Parameters

Um die Wirkung von Bempedoinsäure 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 für die Berechnung des LDL-C erfolgten in einem zentralen Labor.

Erhebungszeitpunkte

Der LDL-C-Spiegel wurde in der Studie zum Screening, im Placebo-Run-in-Zeitraum zu Woche –1 und im Behandlungszeitraum zu Tag 1 und zu Woche 4, 12 und 24 bestimmt.

Statistische Auswertung

Die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, wobei die Behandlung und das Randomisierungsstratum (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Faktoren und der Baseline-LDL-C-Wert als Kovariate verwendet wurden. Als Baseline-Wert wurde der Durchschnitt der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1 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.

Für die Interventionsgruppe Bempedoinsäure sowie für die Kontrollgruppe Placebo werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der prozentualen Änderung gegenüber dem Auswertungszeitpunkt für Woche 12 und 24 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95%-KI.

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 12 und 24 einen LDL-C-Spiegel < 70 mg/dl erreichten, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst und mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren, 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 und 24 gegenüber Baseline wurde anhand folgender Sensitivitätsanalysen überprüft:

- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte unter Verwendung der Daten bis zu dem Zeitpunkt, ab dem eine zusätzliche begleitende LMT begonnen wurde.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des Anteils der Patienten, die zu Woche 12 und 24 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: LDL-C“ 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
CLEAR HARMONY	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR WISDOM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM als auch für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY 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 für alle drei Studien 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.

CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM**Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	Bempedoinsäure			Placebo			Bempedoinsäure vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 52 (Hauptanalyse)								
CLEAR HARMONY	1488	103,60 (29,127)	-11,60 (0,680)	742	102,30 (30,048)	0,86 (0,935)	-12,47 [-14,73; -10,20] < 0,0001	-0,48 [-0,57; -0,39]
CLEAR WISDOM	522	119,44 (37,749)	-11,96 (1,439)	257	122,43 (38,295)	-0,93 (1,852)	-11,03 [-15,63; -6,42] < 0,0001	-0,35 [-0,50; -0,20]
LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 24								
CLEAR HARMONY	1488	103,60 (29,127)	-14,85 (0,600)	742	102,30 (30,048)	1,21 (0,880)	-16,06 [-18,15; -13,97] < 0,0001	-0,69 [-0,78; -0,59]
CLEAR WISDOM	522	119,44 (37,749)	-12,10 (1,479)	257	122,43 (38,295)	2,66 (1,910)	-14,77 [-19,50; -10,03] < 0,0001	-0,45 [-0,60; -0,30]
LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12								
CLEAR HARMONY	1488	103,60 (29,127)	-16,48 (0,524)	742	102,30 (30,048)	1,60 (0,858)	-18,08 [-20,05; -16,10] < 0,0001	-0,85 [-0,94; -0,76]
CLEAR WISDOM	522	119,44 (37,749)	-15,07 (1,073)	257	122,43 (38,295)	2,35 (1,446)	-17,42 [-20,95; -13,90] < 0,0001	-0,72 [-0,88; -0,57]

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.

¹ p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis) 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 der Werte zum Screening und zu Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis (CLEAR HARMONY) bzw. als der Mittelwert der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1 (CLEAR WISDOM).

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

In der Studie CLEAR HARMONY zeigte die Hauptanalyse der prozentualen Änderung des LDL-C gegenüber Baseline mittels ANCOVA auf Basis der ITT-Population, dass die Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe zu Woche 52 eine mittlere Verringerung des LDL-C um 11,60 % (LS-MW) gegenüber Baseline erreichten, die sich signifikant von der Erhöhung des LDL-C um 0,86 % (LS-MW) gegenüber Baseline bei den Patienten der Placebo-Gruppe unterschied. Die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen beträgt –12,47 % (95%-KI: [–14,73; –10,20], $p < 0,0001$), die SMD nach Hedges' g beträgt –0,48 (95%-KI: [–0,57; –0,39]), jeweils zugunsten der Bempedoinsäure.

Die ergänzenden Analysen der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 24 und 12 gegenüber Baseline unterstützen dieses Ergebnis. Zu Woche 24 beträgt die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen –16,06 % (95%-KI: [–18,15; –13,97], $p < 0,0001$) und zu Woche 12 –18,08 % (95%-KI: [–20,05; –16,10], $p < 0,0001$), die SMD nach Hedges' g beträgt –0,69 (95%-KI: [–0,78; –0,59]) zu Woche 24 bzw. –0,85 (95%-KI: [–0,94; –0,76]) zu Woche 12, jeweils statistisch signifikant zugunsten der Bempedoinsäure. Der zeitliche Verlauf der prozentualen Änderung des LDL-C gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

In der Studie CLEAR WISDOM zeigte die Hauptanalyse der prozentualen Änderung des LDL-C gegenüber Baseline mittels ANCOVA auf Basis der ITT-Population zu Woche 52 ebenfalls eine signifikant stärkere Verringerung des LDL-C gegenüber Baseline in der Bempedoinsäure-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen beträgt –11,03 % (95%-KI: [–15,63; –6,42], $p < 0,0001$), die SMD nach Hedges' g beträgt –0,35 (95%-KI: [–0,50; –0,20]), jeweils zugunsten der Bempedoinsäure.

Die ergänzenden Analysen der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 24 und 12 gegenüber Baseline unterstützen dieses Ergebnis. Zu Woche 24 beträgt die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen –14,77 % (95%-KI: [–19,50; –10,03], $p < 0,0001$) und zu Woche 12 –17,42 % (95%-KI: [–20,95; –13,90], $p < 0,0001$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt –0,45 (95%-KI: [–0,60; –0,30]) zu Woche 24 bzw. –0,72 (95%-KI: [–0,88; –0,57]) zu Woche 12, jeweils zugunsten der Bempedoinsäure. Der zeitliche Verlauf der prozentualen Änderung des LDL-C gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

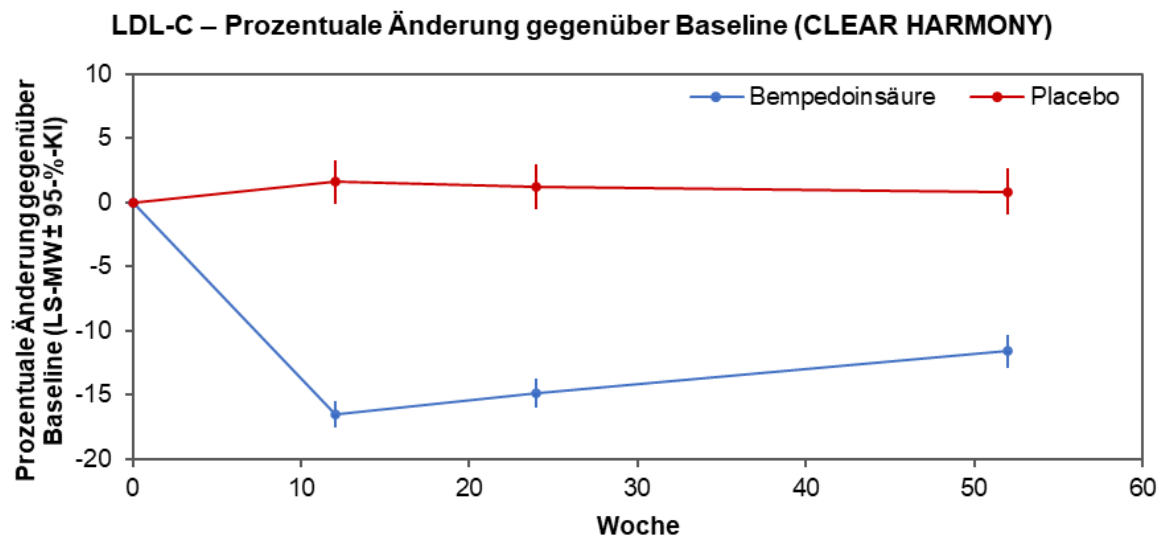


Abbildung 4-3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Morbidität: LDL-C – prozentuale Änderung gegenüber Baseline" aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

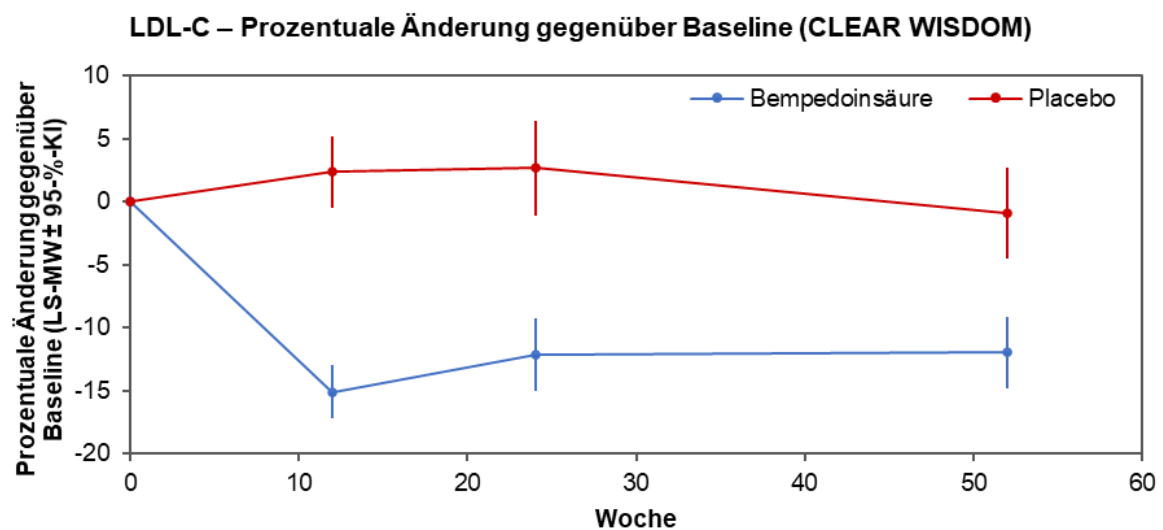


Abbildung 4-4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Morbidität: LDL-C – prozentuale Änderung gegenüber Baseline" aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ wurden zusätzlich zu der primären Analyse der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Imputation fehlender Werte) drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen:

- Analyse auf Basis der ITT-Population unter Verwendung von aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) abgeleiteten Randomisierungsstrata anstelle der Aufzeichnungen des interaktiven Web-Response-Systems.
- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte.
- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Hauptanalyse Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline gezeigt. Die Ergebnisse zu ergänzenden Analysen der prozentualen Änderung gegenüber Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ (Hauptanalyse) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure			Placebo			Bempedoinsäure vs, Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert ¹	SMD [95%-KI]
ITT-Population, abgeleitete Randomisierungsstrata²								
CLEAR HARMONY	1487	103,57 (29,114)	-11,62 (0,684)	742	102,30 (30,048)	0,89 (0,936)	-12,51 [-14,78; -10,24] < 0,0001	-0,48 [-0,57; -0,39]
CLEAR WISDOM	522	119,44 (37,749)	-12,02 (1,457)	257	122,43 (38,295)	-0,79 (1,861)	-11,23 [-15,87; -6,59] < 0,0001	-0,35 [-0,50; -0,20]
Beobachtete Werte³								
CLEAR HARMONY	1364	103,45 (29,547)	-12,58 (0,662)	685	101,85 (30,114)	0,98 (0,917)	-13,56 [-15,78; -11,34] < 0,0001	-0,56 [-0,65; -0,46]

Studie	Bempedoinsäure			Placebo			Bempedoinsäure vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert ¹	SMD [95-%-KI]
CLEAR WISDOM	467	118,60 (37,378)	-13,24 (1,412)	237	123,19 (38,745)	-0,97 (1,830)	-12,27 [-16,81; -7,72] < 0,0001	-0,41 [-0,57; -0,25]
Beobachtete Werte, Analyse ohne zusätzliche begleitende LMT⁴								
CLEAR HARMONY	1253	102,99 (29,238)	-12,42 (0,683)	615	101,27 (29,760)	1,22 (0,930)	-13,64 [-15,90; -11,37] < 0,0001	-0,57 [-0,67; -0,47]
CLEAR WISDOM	407	118,42 (35,726)	-12,72 (1,521)	209	123,13 (37,079)	-0,65 (1,911)	-12,07 [-16,88; -7,26] < 0,0001	-0,41 [-0,57; -0,24]
<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>¹ p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und abgeleiteten Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis) 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 der Werte zum Screening und zu Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis (CLEAR HARMONY) bzw. als der Mittelwert der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1 (CLEAR WISDOM).</p> <p>² Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Patienten ohne entsprechende medizinische Vorgeschichte einer ASCVD/HeFH im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) wurden jedoch nicht in die Analyse eingeschlossen (CLEAR HARMONY).</p> <p>³ Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der beobachteten Werte.</p> <p>⁴ Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der beobachteten Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen.</p>								

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunktes „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ sind konsistent mit den in Tabelle 4-38 dargestellten Ergebnissen der Haupt- und ergänzenden Analysen auf Basis der ITT-Population. Weder die Verwendung von aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF) abgeleiteten Randomisierungsstrata anstelle der Aufzeichnungen des interaktiven Web-Response-Systems, noch die Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte oder die Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte unter Ausschluss der Patienten, die vor dem betreffenden Zeitpunkt eine zusätzliche begleitende LMT begannen, beeinflussen die Ergebnisse. Die Sensitivitätsanalysen bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (ergänzende Analysen)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ (ergänzende Analysen) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 52								
CLEAR HARMONY	1488	384 (25,8)	742	65 (8,8)	3,584 [2,708; 4,744]	2,908 [2,269; 3,727]	0,171 [0,140; 0,201]	< 0,0001
CLEAR WISDOM	522	95 (18,2)	257	19 (7,4)	2,678 [1,601; 4,480]	2,359 [1,483; 3,751]	0,107 [0,061; 0,153]	< 0,0001
LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24								
CLEAR HARMONY	1488	447 (30,0)	742	72 (9,7)	3,972 [3,039; 5,192]	3,066 [2,429; 3,870]	0,203 [0,172; 0,235]	< 0,0001
CLEAR WISDOM	522	94 (18,0)	257	17 (6,6)	2,999 [1,755; 5,124]	2,621 [1,610; 4,267]	0,112 [0,068; 0,157]	< 0,0001
LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12								
CLEAR HARMONY	1488	461 (31,0)	742	65 (8,8)	4,598 [3,478; 6,079]	3,438 [2,692; 4,390]	0,223 [0,191; 0,254]	< 0,0001
CLEAR WISDOM	522	95 (18,2)	257	13 (5,1)	4,014 [2,217; 7,265]	3,431 [1,981; 5,944]	0,130 [0,087; 0,172]	< 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.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In der Studie CLEAR HARMONY erreichten in der ITT-Population 25,8 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und 8,8 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Woche 52 das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p < 0,0001) zugunsten von Bempedoinsäure, die OR beträgt 3,584 (95%-KI: [2,708; 4,744]), das RR 2,908 (95%-KI: [2,269; 3,727]). Auch für die Anteile der Patienten, die zu Woche 24 bzw. 12 das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl erreichten, ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Bempedoinsäure gegenüber Placebo, mit einer OR von 3,972 (95%-KI: [3,039; 5,192]) und einem RR von 3,066 (95%-KI: [2,429; 3,870]) zu Woche 24 (p < 0,0001) sowie einer OR von 4,598 (95%-KI: [3,478; 6,079]) und einem RR von 3,438 (95%-KI: [2,692; 4,390]) zu Woche 12 (p < 0,0001).

In der Studie CLEAR WISDOM erreichten in der ITT-Population ebenfalls signifikant mehr der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten (18,2 %) als der mit Placebo behandelten Patienten (7,4 %) zu Woche 52 das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl ($p < 0,0001$). Die OR beträgt 2,678 (95%-KI: [1,601; 4,480]), das RR 2,359 (95%-KI: [1,483; 3,751]). Auch die Anteile der Patienten, die zu Woche 24 bzw. 12 ein LDL-C < 70 mg/dl erreichten, waren in der Bempedoinsäure-Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe, mit einer OR von 2,999 (95%-KI: [1,755; 5,124]) und einem RR von 2,621 (95%-KI: [1,610; 4,267]) zu Woche 24 ($p < 0,0001$) sowie einer OR von 4,014 (95%-KI: [2,217; 7,265]) und einem RR von 3,431 (95%-KI: [1,981; 5,944]) zu Woche 12 ($p < 0,0001$).

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-40 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.

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)**Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Bempedoinsäure			Placebo			Bempedoinsäure vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Prozentuale Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	SMD [95-%-KI]
LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 24							
234	158,48 (40,387)	-21,17 (1,411)	111	155,58 (38,812)	-2,26 (1,552)	-18,91 [-22,95; -14,86] < 0,0001	-0,94 [-1,18; -0,70]
LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12							
234	158,48 (40,387)	-22,58 (1,290)	111	155,58 (38,812)	-1,17 (1,421)	-21,41 [-25,13; -17,70] < 0,0001	-1,16 [-1,41; -0,92]
<p>ANCOVA: Analyse der Kovarianz; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; 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>¹ p-Wert der ANCOVA mit Behandlung und kardiovaskuläre Risikokategorie (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Fehlende LDL-C-Werte wurden mittels multipler Imputation unter Berücksichtigung der Behandlungadhärenz imputiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert, die zum betreffenden Zeitpunkt nicht mehr behandelt wurden, wurden Daten der Placebo-Gruppe für die Imputation verwendet. Baseline ist definiert als der Mittelwert der letzten zwei vorhandenen Werte an oder vor Tag 1.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p>							

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY zeigte die Analyse der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 24 und 12 gegenüber Baseline mittels ANCOVA auf Basis der ITT-Population sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 12 eine signifikant stärkere Verringerung des LDL-C gegenüber Baseline in der Bempedoinsäure-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Zu Woche 24 beträgt die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen –18,91 % (95-%-KI: [–22,95; –14,86], $p < 0,0001$) und zu Woche 12 –21,41 % (95-%-KI: [–25,13; –17,70], $p < 0,0001$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die SMD nach Hedges' g beträgt –0,94 (95-%-KI: [–1,18; –0,70]) zu Woche 24 bzw. –1,16 (95-%-KI: [–1,41; –0,92]) zu Woche 12, jeweils zugunsten der Bempedoinsäure.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ wurden zusätzlich zu der primären Analyse der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Imputation fehlender Werte) zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen:

- Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte.
- Analyse der beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Werte unter Verwendung der Daten bis zu dem Zeitpunkt, ab dem eine zusätzliche begleitende LMT begonnen wurde.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Sie sind konsistent mit den in Tabelle 4-41 dargestellten Ergebnissen auf Basis der ITT-Population. Weder die Analyse der beobachteten Werte ohne Imputation fehlender Werte noch die Analyse der beobachteten Werte, ohne Imputation fehlender Werte, unter Verwendung der Daten bis zu dem Zeitpunkt, ab dem eine zusätzliche begleitende LMT begonnen wurde, beeinflussen die Ergebnisse. Die Sensitivitätsanalysen bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24							
234	16 (6,8)	111	0	8,746 [1,147; 66,659]	8,141 [1,097; 60,419]	0,069 [0,036; 0,101]	0,0046
LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12							
234	14 (6,0)	111	0	7,467 [0,969; 57,557]	7,006 [0,933; 52,580]	0,060 [0,030; 0,091]	0,0079
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.							
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.							
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.							
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.							
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata kardiovaskuläre Risikokategorie (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).							

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY erreichten in der ITT-Population 6,8 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten zu Woche 24 und 6,0 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten zu Woche 12 das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl, hingegen jeweils kein Patient aus der Placebo-Gruppe. Der Unterschied ist zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant, mit einer OR von 8,746 (95%-KI: [1,147; 66,659]) und einem RR von 8,141 (95%-KI: [1,097; 60,419]) zu Woche 24 ($p = 0,0046$) sowie einer OR von 7,467 (95%-KI: [0,969; 57,557]) und einem RR von 7,006 (95%-KI: [0,933; 52,580]) zu Woche 12 ($p = 0,0079$).

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-42 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.

Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden mittels Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY umfasst eine von diesen beiden Studien abweichende Patientenpopulation und wurde deshalb nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen.

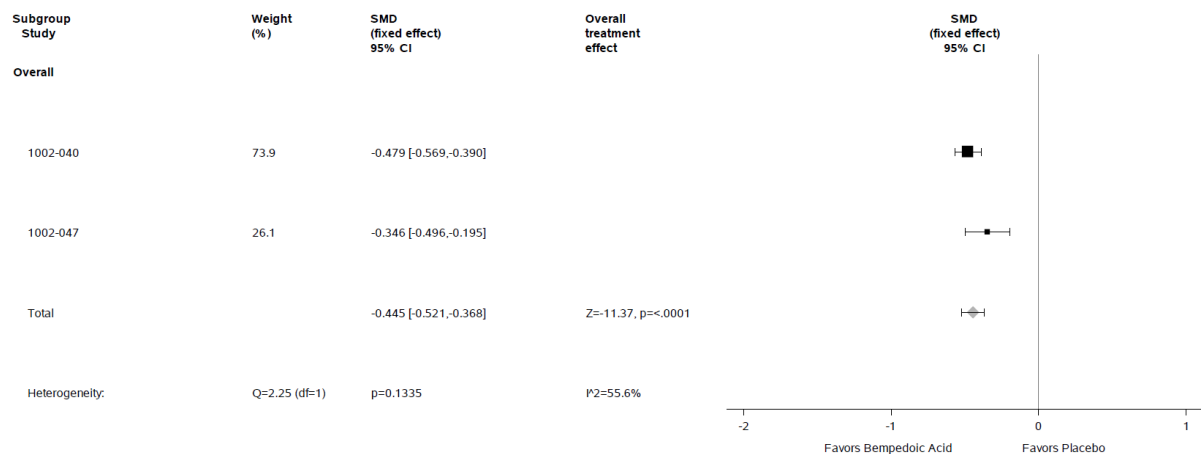
Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline

Abbildung 4-5: Meta-Analyse der SMD für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 52“ (Hauptanalyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

In der Meta-Analyse zu „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 52“ (Abbildung 4-5) zeigte sich für die ITT-Population ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Bempedoinsäure. Die SMD beträgt $-0,445$ (95%-KI: $[-0,521; -0,368]$). Es liegt kein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität vor ($p > 0,05$).

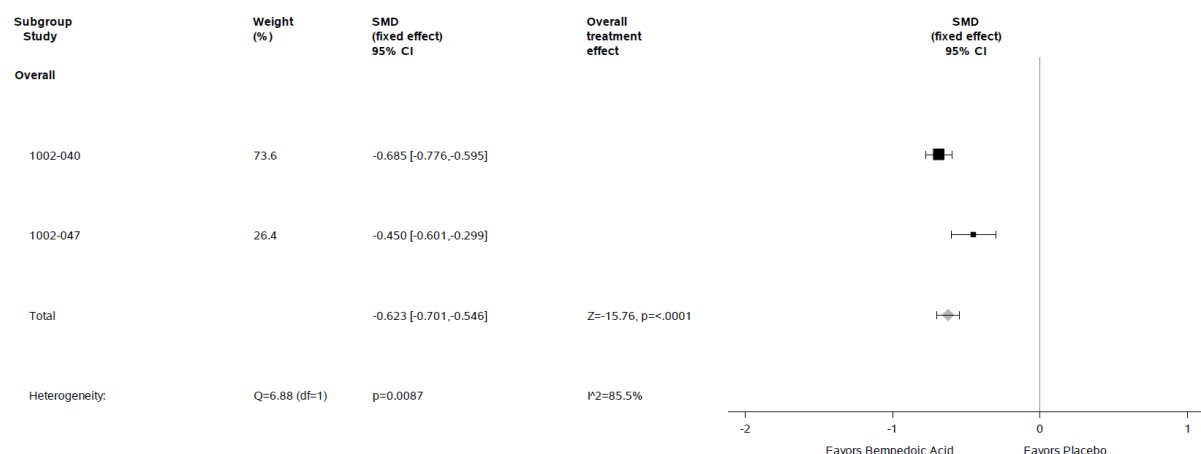


Abbildung 4-6: Meta-Analyse der SMD für „Morbidität: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

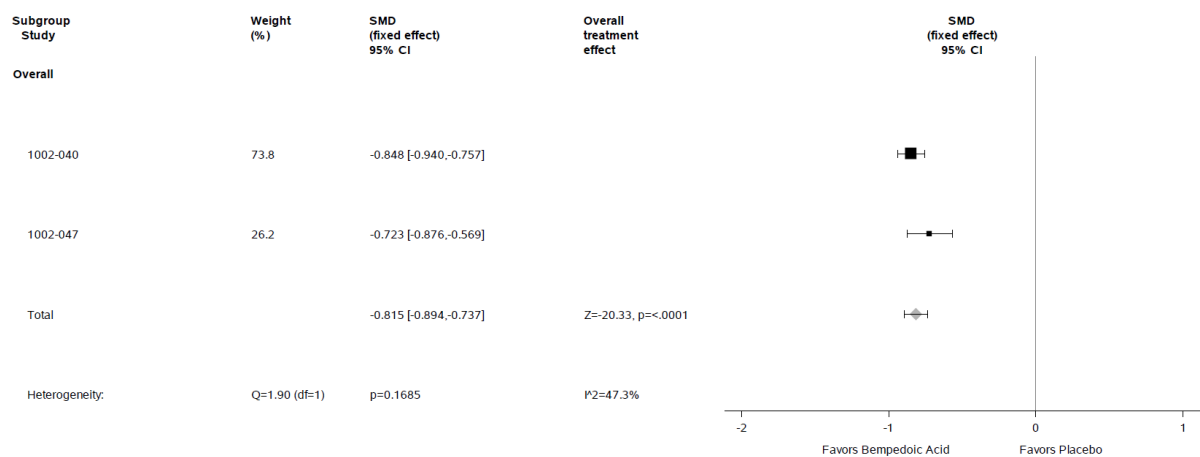


Abbildung 4-7: Meta-Analyse der SMD für „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

In den ergänzenden Meta-Analysen zu „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung gegenüber Baseline“ zu Woche 24 (Abbildung 4-6) und Woche 12 (Abbildung 4-7) zeigte sich für die ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Bempedoinsäure. Die SMD beträgt $-0,623$ (95%-KI: $[-0,701; -0,546]$) zu Woche 24 und $-0,815$ (95%-KI: $[-0,894; -0,737]$) zu Woche 12. Für die Meta-Analyse zu Woche 24 ist die Heterogenität als bedeutsam einzustufen ($p = 0,0087$; $I^2 = 85,5 \%$), zu Woche 12 gibt es hingegen keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl (ergänzende Analysen)

Da in den ergänzenden Meta-Analysen zu „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

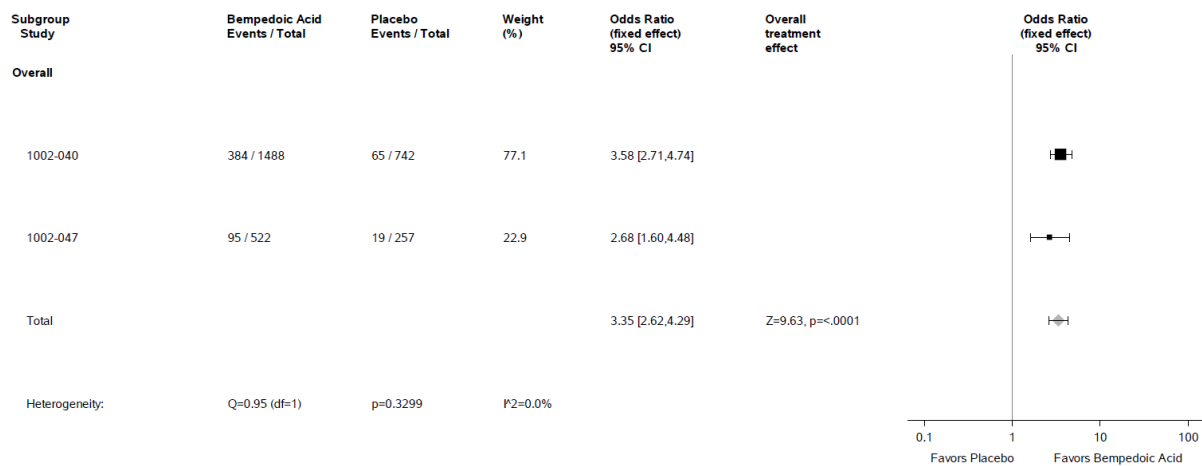


Abbildung 4-8: Meta-Analyse der OR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 52“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

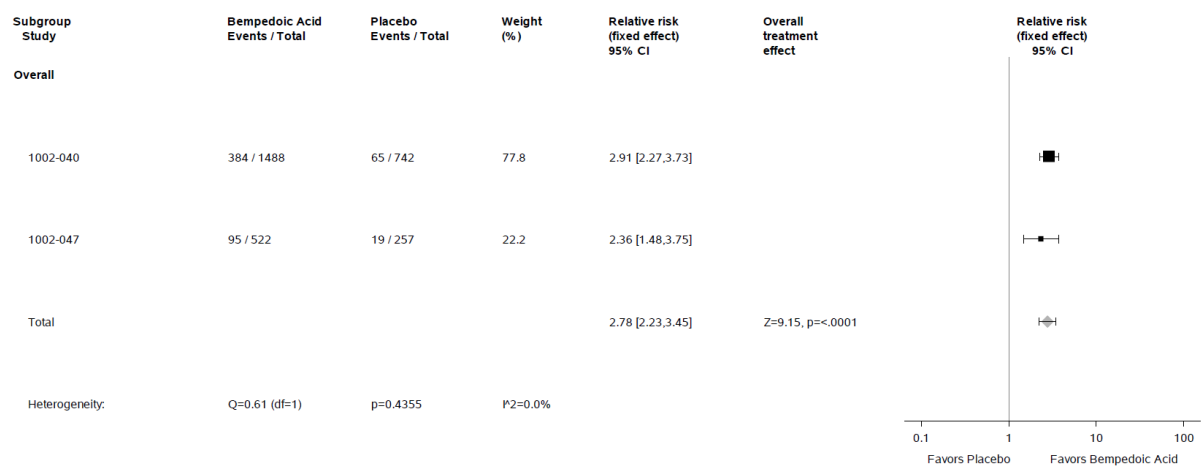


Abbildung 4-9: Meta-Analyse des RR für „Morbidität: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 52“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

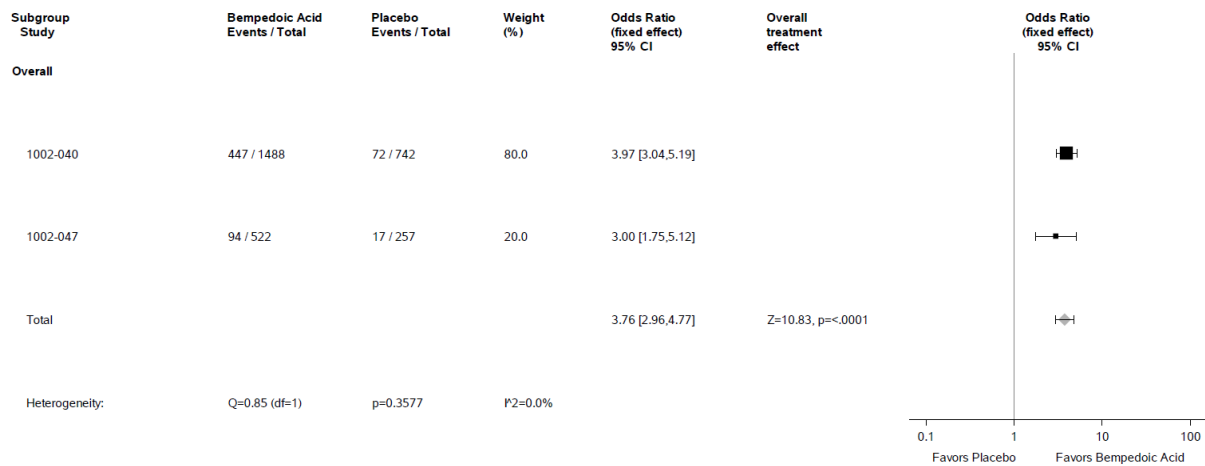


Abbildung 4-10: Meta-Analyse der OR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

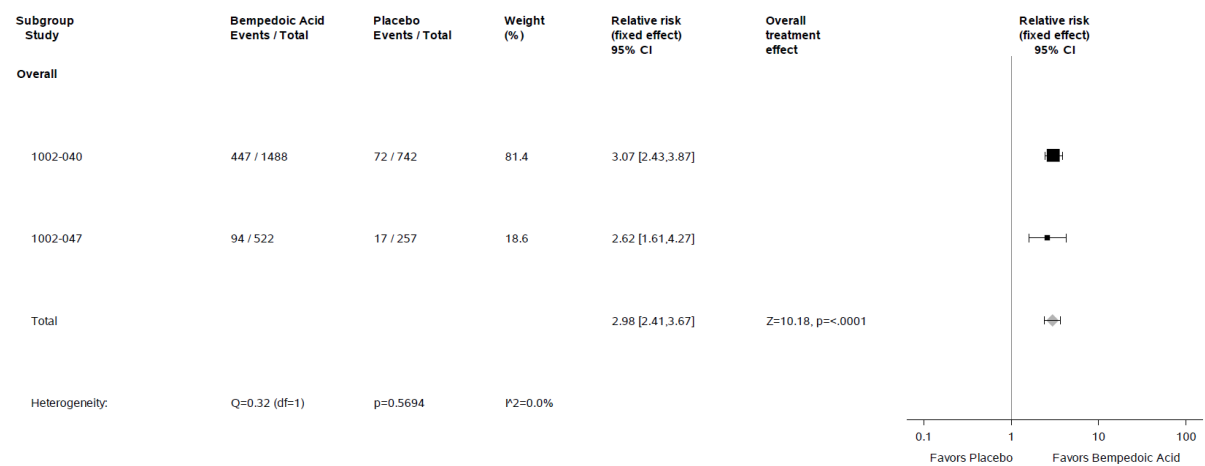


Abbildung 4-11: Meta-Analyse des RR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 24“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

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

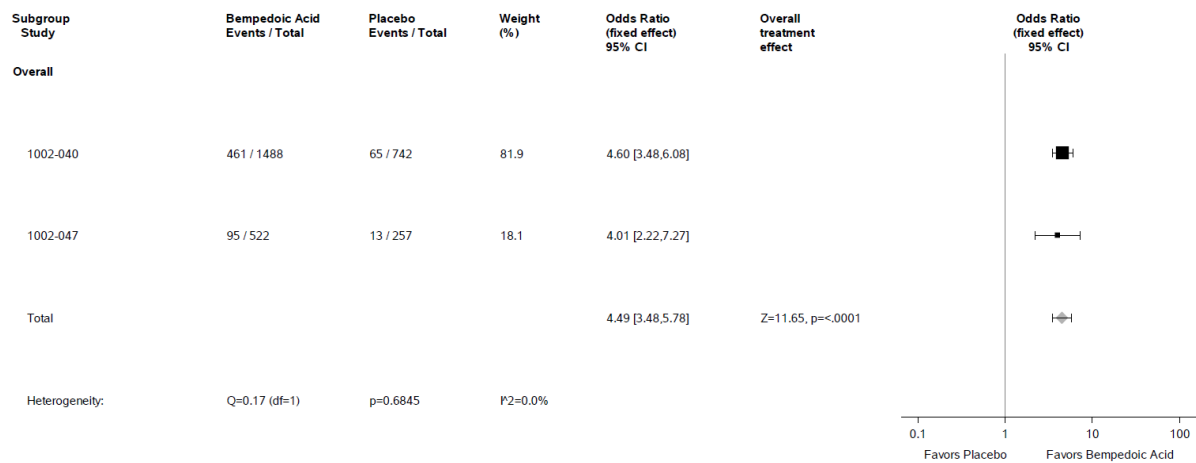


Abbildung 4-12: Meta-Analyse der OR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

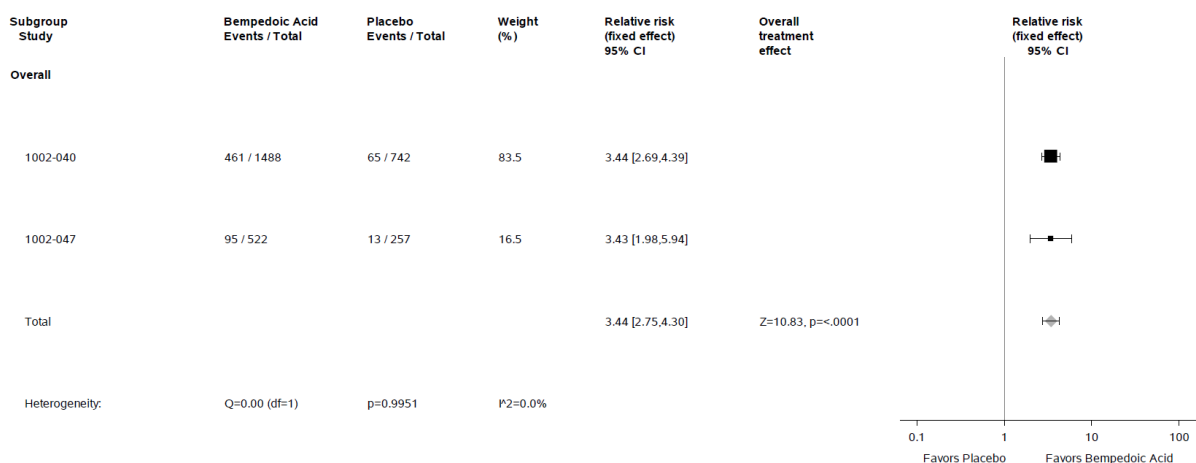


Abbildung 4-13: Meta-Analyse des RR für „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl, Woche 12“ (ergänzende Analyse) aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: ITT-Population.

In den ergänzenden Meta-Analysen zu „Morbidity: LDL-C – Anteil der Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl“ zeigte sich sowohl zu Woche 52 (Abbildung 4-9) als auch zu Woche 24 (Abbildung 4-11) und Woche 12 (Abbildung 4-13) für die ITT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure. Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 2,78 (95%-KI: [2,23; 3,45]) zu Woche 52, 2,98 (95%-KI: [2,41; 3,67]) zu Woche 24 und 3,44 (95%-KI: [2,75; 4,30]) zu Woche 12. Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die oben dargestellten Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie der Meta-Analyse sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
CLEAR HARMONY	<p>Die Darstellung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Ereignisse“ basiert auf einer Hauptanalyse und einer ergänzenden Analyse sowie einer Sensitivitätsanalyse.</p> <p><i>Hauptanalyse (Schwere kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Kardiovaskulärer Tod • Koronare Revaskularisation • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall <p><i>Ergänzende Analyse (Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen • Nicht-kardiovaskulärer Tod • Nicht-koronare arterielle Revaskularisation <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren <p>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse und schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum 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>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem schweren kardiovaskulären Ereignis bzw. schwerem nicht-kardiovaskulärem Ereignis dargestellt.</p>

	<p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>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.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p>
<p>CLEAR WISDOM</p>	<p>Die Darstellung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Ereignisse“ basiert auf einer Hauptanalyse und einer ergänzenden Analyse sowie einer Sensitivitätsanalyse.</p> <p><i>Hauptanalyse (Schwere kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Kardiovaskulärer Tod • Koronare Revaskularisation • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall <p><i>Ergänzende Analyse (Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen • Nicht-kardiovaskulärer Tod • Nicht-koronare arterielle Revaskularisation <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse ohne Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren <p>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse und schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum 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>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem schweren kardiovaskulären Ereignis bzw. schweren nicht-kardiovaskulären Ereignis dargestellt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>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.</p> <p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p>

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Die Darstellung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Ereignisse“ basiert auf einer Hauptanalyse und einer ergänzenden Analyse.
	<p><i>Hauptanalyse (Schwere kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Kardiovaskulärer Tod • Koronare Revaskularisation • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall
	<p><i>Ergänzende Analyse (Schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen • Nicht-kardiovaskulärer Tod • Nicht-koronare arterielle Revaskularisation
	<p>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse und schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum 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>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem schweren kardiovaskulären Ereignis bzw. nicht-schweren kardiovaskulären Ereignis dargestellt.</p>
	<p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p>
	<p>Datenbasis: Sicherheitspopulation.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLEAR HARMONY	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR WISDOM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM als auch für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY 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 für alle drei Studien 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.

CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM**Morbidität: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidität: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	11 (1,5)	0,685 [0,313; 1,497]	0,687 [0,318; 1,486]	-0,005 [-0,015; 0,005]	0,3307
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	4 (1,6)	1,190 [0,365; 3,883]	1,183 [0,371; 3,773]	0,003 [-0,016; 0,023]	0,7383
Kardiovaskulärer Tod								
CLEAR HARMONY	1487	6 (0,4)	742	1 (0,1)	1,418 [0,256; 7,841]	1,412 [0,259; 7,690]	0,003 [-0,002; 0,007]	0,2914
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	2 (0,8)	0,974 [0,177; 5,354]	0,974 [0,180; 5,281]	0,000 [-0,013; 0,013]	0,9757
Koronare Revaskularisation								
CLEAR HARMONY	1487	39 (2,6)	742	25 (3,4)	0,767 [0,462; 1,274]	0,774 [0,474; 1,264]	-0,007 [-0,023; 0,008]	0,3222
CLEAR WISDOM	522	20 (3,8)	257	15 (5,8)	0,623 [0,308; 1,260]	0,637 [0,326; 1,241]	-0,021 [-0,054; 0,013]	0,1920
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt								
CLEAR HARMONY	1487	19 (1,3)	742	13 (1,8)	0,712 [0,352; 1,438]	0,716 [0,359; 1,428]	-0,005 [-0,016; 0,006]	0,3750
CLEAR WISDOM	522	6 (1,1)	257	9 (3,5)	0,318 [0,111; 0,909]	0,327 [0,117; 0,913]	-0,024 [-0,048; 0,001]	0,0231
Nicht-tödlicher Schlaganfall								
CLEAR HARMONY	1487	5 (0,3)	742	2 (0,3)	1,175 [0,210; 6,573]	1,175 [0,211; 6,538]	0,001 [-0,004; 0,005]	0,7878
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	2 (0,8)	0,974 [0,177; 5,354]	0,974 [0,180; 5,281]	0,000 [-0,013; 0,013]	0,9757

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko. ¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur. ² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo. ³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In der Studie CLEAR HARMONY ergab sich für keines der betrachteten schweren kardiovaskulären Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen.

In der CLEAR WISDOM ereignete sich das schwere kardiovaskuläre Ereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt bei 1,1 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 3,5 % der Patienten der Placebogruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Bempedoinsäure (p = 0,0231). Die OR beträgt 0,318 (95-%-KI: [0,111; 0,909]), das RR 0,327 (95-%-KI: [0,117; 0,913]). Für alle weiteren analysierten schweren kardiovaskulären Ereignisse bestand in der Studie CLEAR WISDOM kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-45 dargestellten Ergebnisse für „Morbidität: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ 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.

Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz								
CLEAR HARMONY	1487	9 (0,6)	742	1 (0,1)	1,990 [0,272; 14,556]	1,981 [0,272; 14,430]	0,005 [0,000; 0,009]	0,1160
CLEAR WISDOM	522	5 (1,0)	257	2 (0,8)	0,880 [0,170; 4,551]	0,878 [0,173; 4,467]	0,002 [-0,012; 0,015]	0,8136
Nicht-kardiovaskulärer Tod								
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	1 (0,1)	0,801 [0,098; 6,525]	0,801 [0,099; 6,500]	0,000 [-0,003; 0,003]	0,9994
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0	2,448 [0,117; 51,363]	2,434 [0,118; 50,342]	0,004 [-0,001; 0,009]	0,3241
Nicht-koronare Revaskularisation								
CLEAR HARMONY	1487	5 (0,3)	742	6 (0,8)	0,415 [0,126; 1,369]	0,417 [0,127; 1,366]	-0,005 [-0,012; 0,002]	0,1351
CLEAR WISDOM	522	6 (1,1)	257	6 (2,3)	0,481 [0,153; 1,506]	0,487 [0,159; 1,494]	-0,012 [-0,033; 0,009]	0,1998
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM ergab sich für keines der betrachteten schweren nicht-kardiovaskulären Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der in Tabelle 4-46 dargestellten Ergebnisse für „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ 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.

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)***Morbidity: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse***

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris								
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	0	5,725 [0,310; 105,90]	5,440 [0,308; 96,220]	0,022 [0,003; 0,041]	0,1124
Kardiovaskulärer Tod								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Koronare Revaskularisation								
CLEAR SERENITY	234	7 (3,0)	111	0	7,994 [0,446; 143,23]	7,418 [0,433; 127,00]	0,031 [0,008; 0,053]	0,0583
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt								
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0	1,492 [0,060; 37,360]	1,484 [0,062; 35,696]	0,004 [-0,004; 0,013]	0,4844
Nicht-tödlicher Schlaganfall								
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0	2,514 [0,118; 53,494]	2,473 [0,121; 50,427]	0,009 [-0,003; 0,021]	0,3209
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY ergab sich für keines der betrachteten schweren kardiovaskulären Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es starb kein Patient eines kardiovaskulären Todes.

Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht-kardiovaskulärer Tod								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht-koronare Revaskularisation								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY ereignete sich in beiden Behandlungsgruppen keines der analysierten schweren nicht-kardiovaskulären Ereignisse.

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.

Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden mittels Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY umfasst eine von diesen beiden Studien abweichende Patientenpopulation und wurde deshalb nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen. Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

Morbidität: kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse

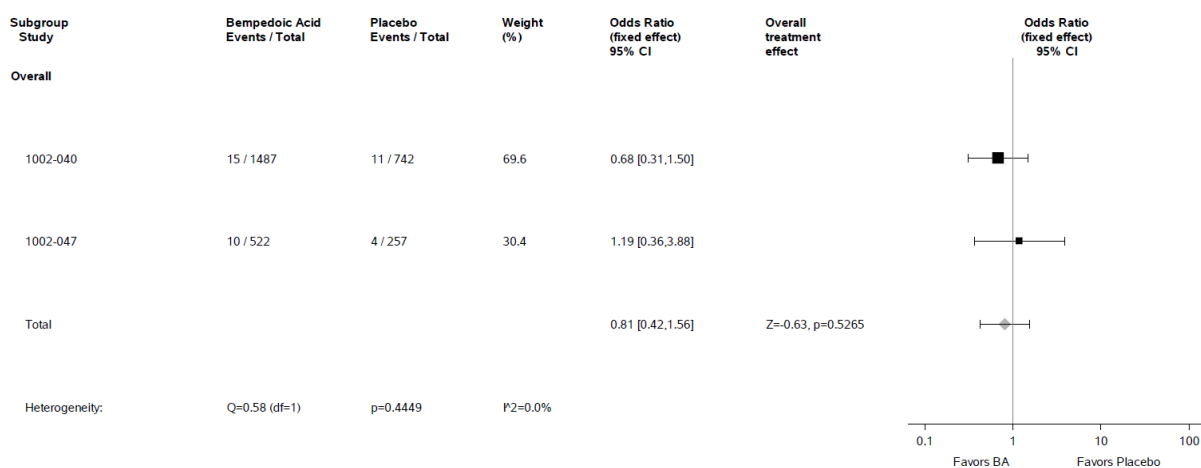


Abbildung 4-14: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

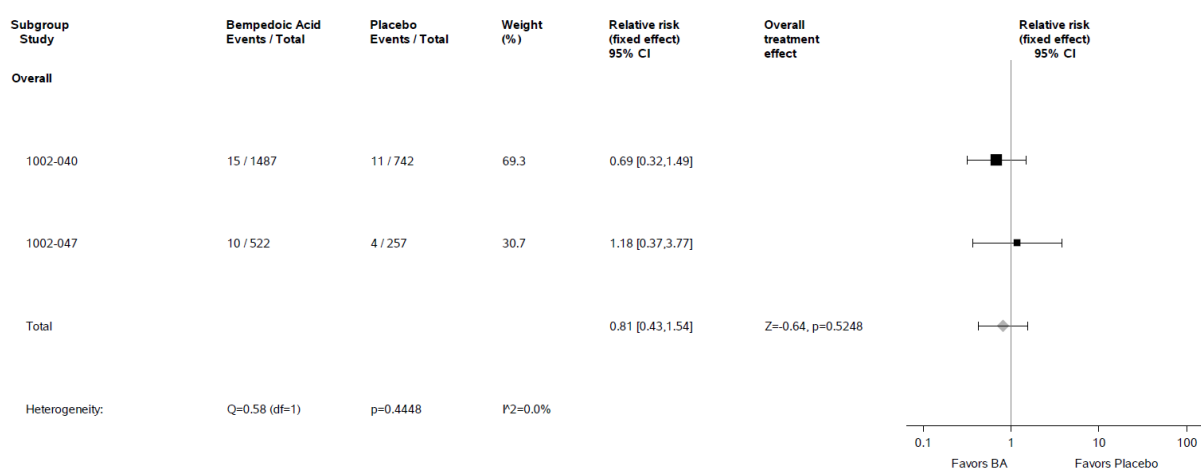


Abbildung 4-15: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

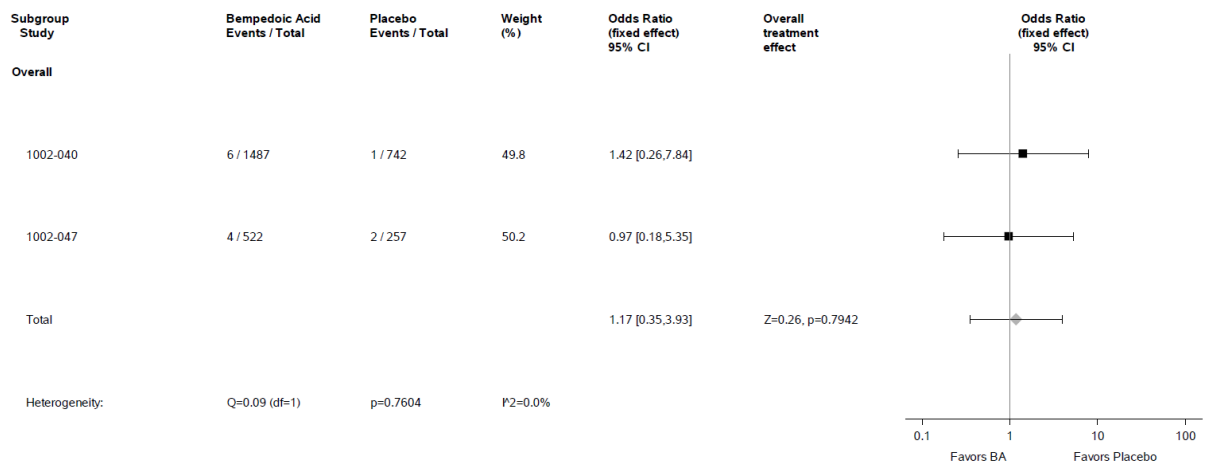


Abbildung 4-16: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

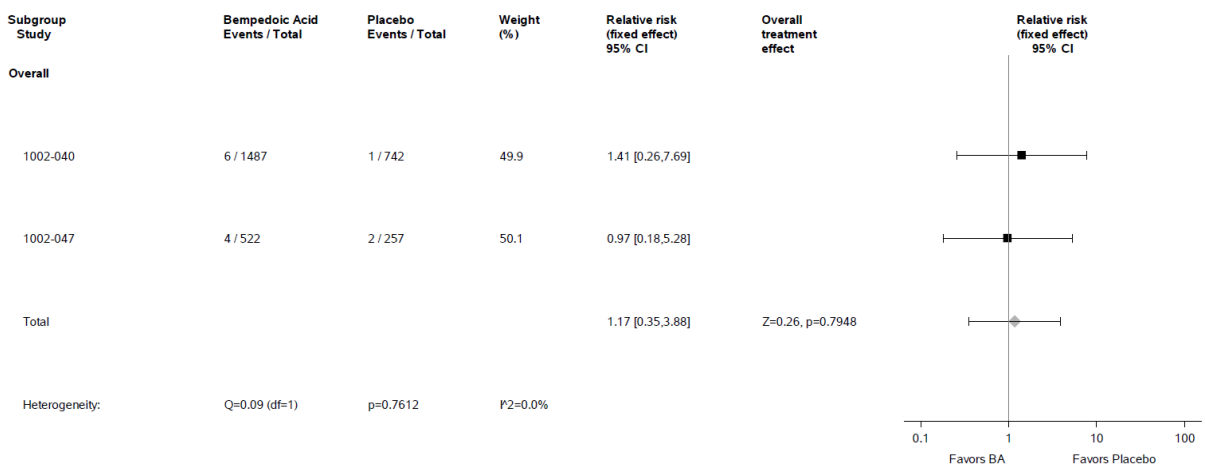


Abbildung 4-17: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

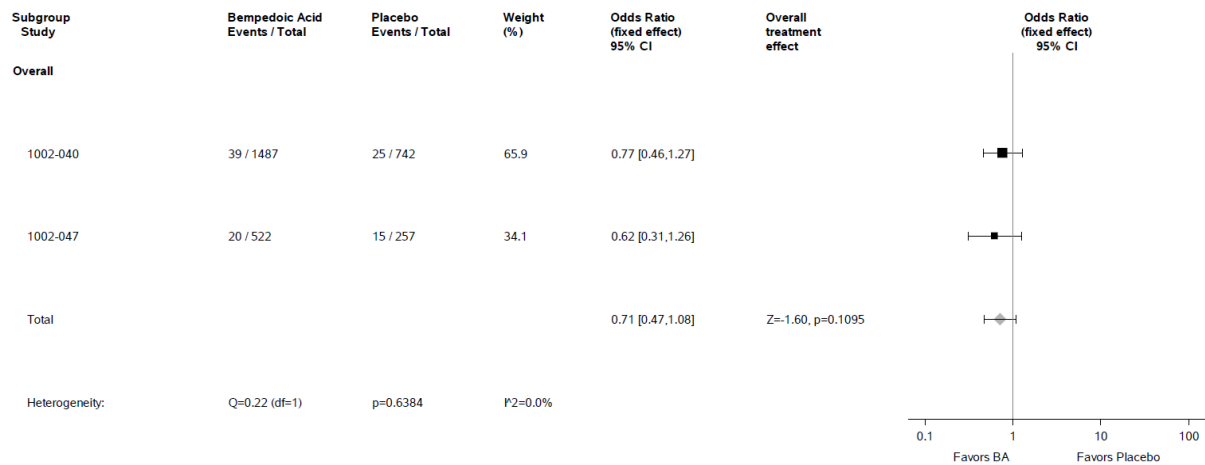


Abbildung 4-18: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

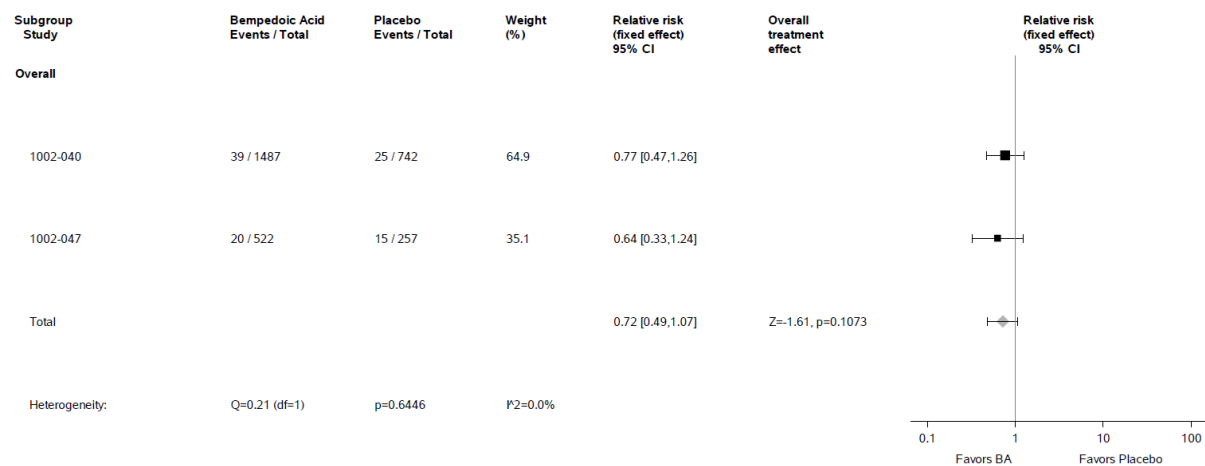


Abbildung 4-19: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

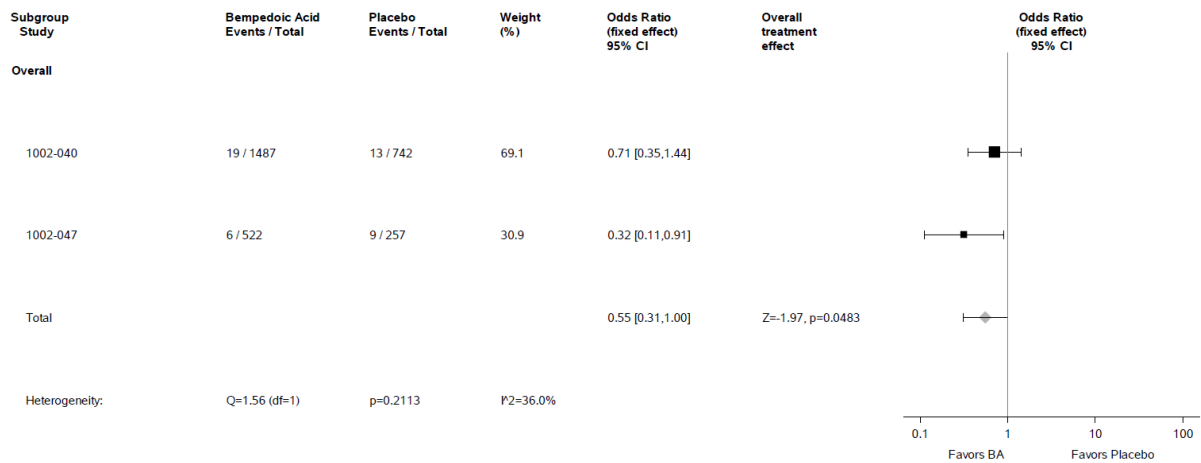


Abbildung 4-20: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

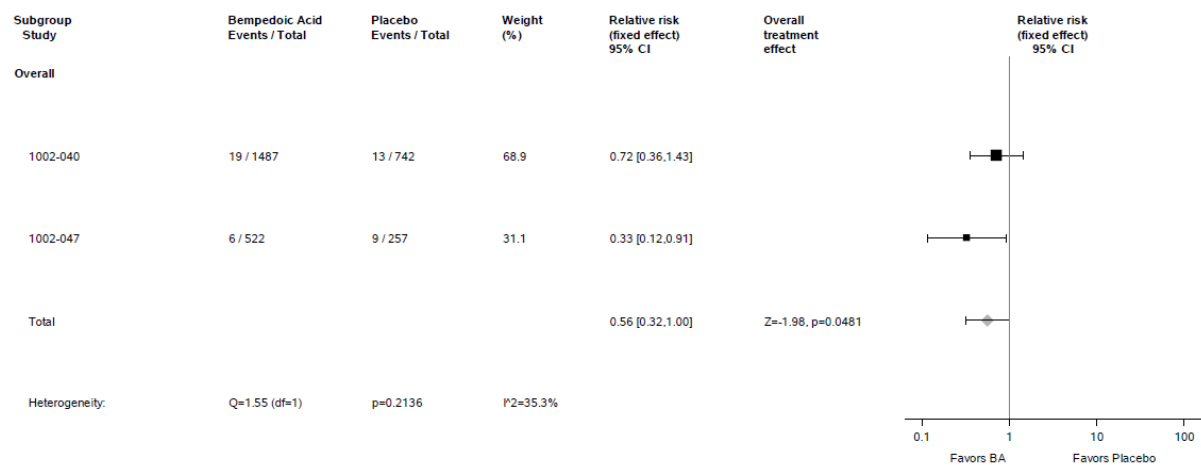


Abbildung 4-21: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. Das RR der Meta-Analyse unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,5612 (95-%-KI: [0,3165; 0,9951]).

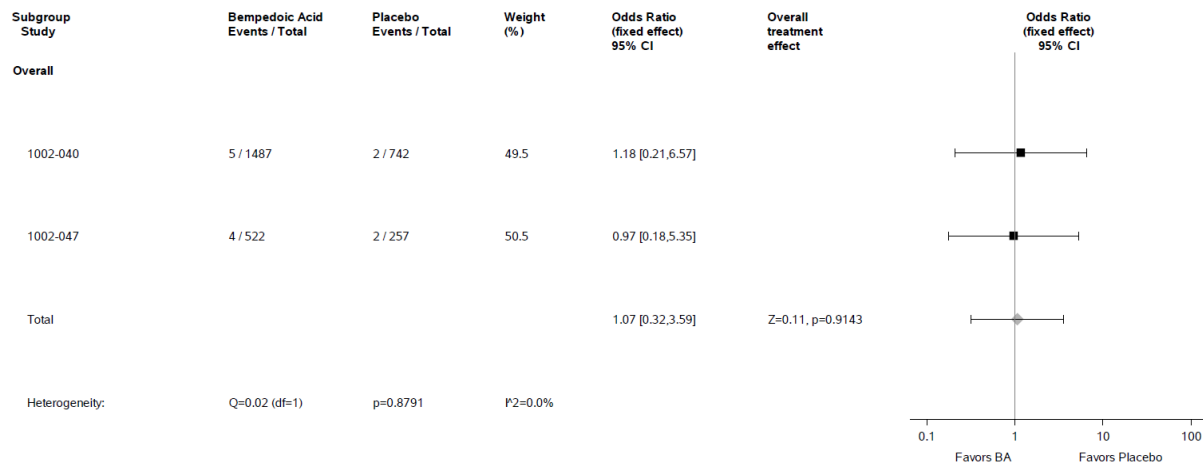


Abbildung 4-22: Meta-Analyse der OR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

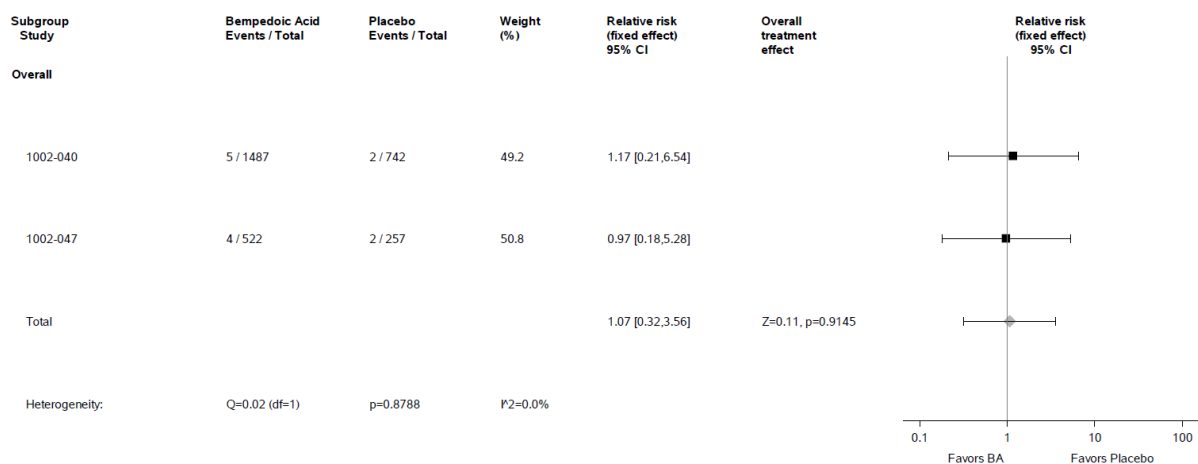


Abbildung 4-23: Meta-Analyse des RR für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In den Meta-Analysen zu Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ ergab sich für das schwere kardiovaskuläre Ereignis Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Abbildung 4-21) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0481$), mit einem ein RR (stratifizierte Analyse) von 0,56 (95%-KI: [0,32; 1,00]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$). Bei allen weiteren analysierten schweren kardiovaskulären Ereignissen bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzende Analyse)

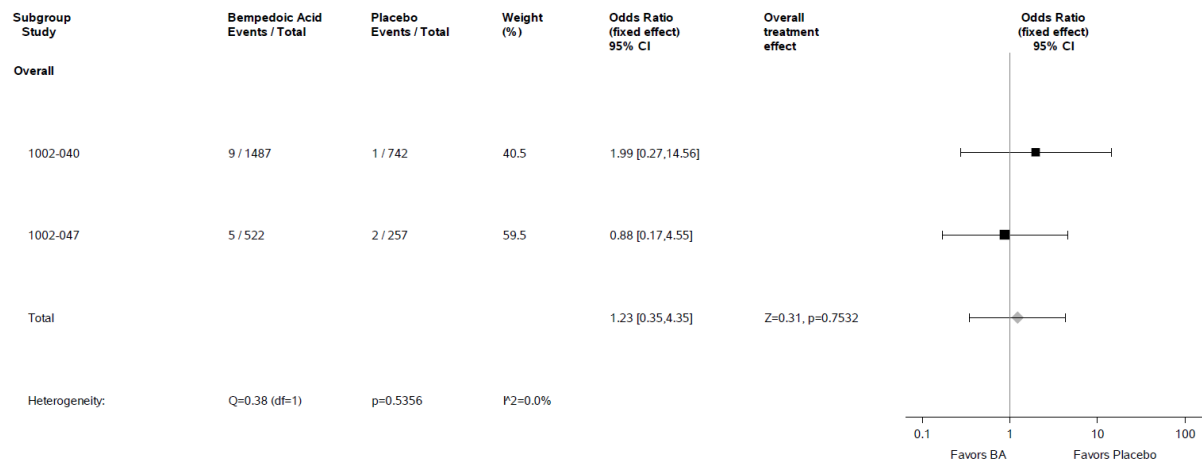


Abbildung 4-24: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

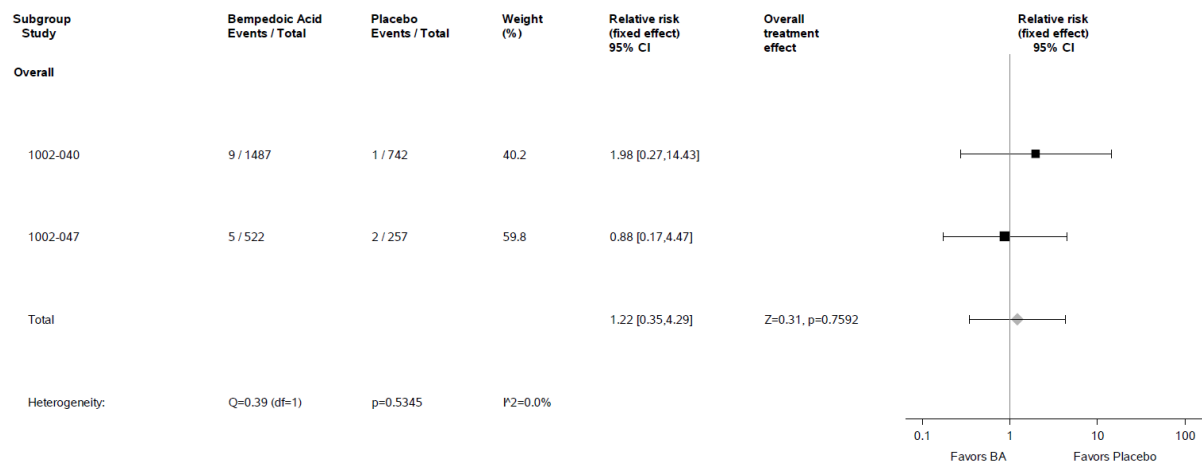


Abbildung 4-25: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

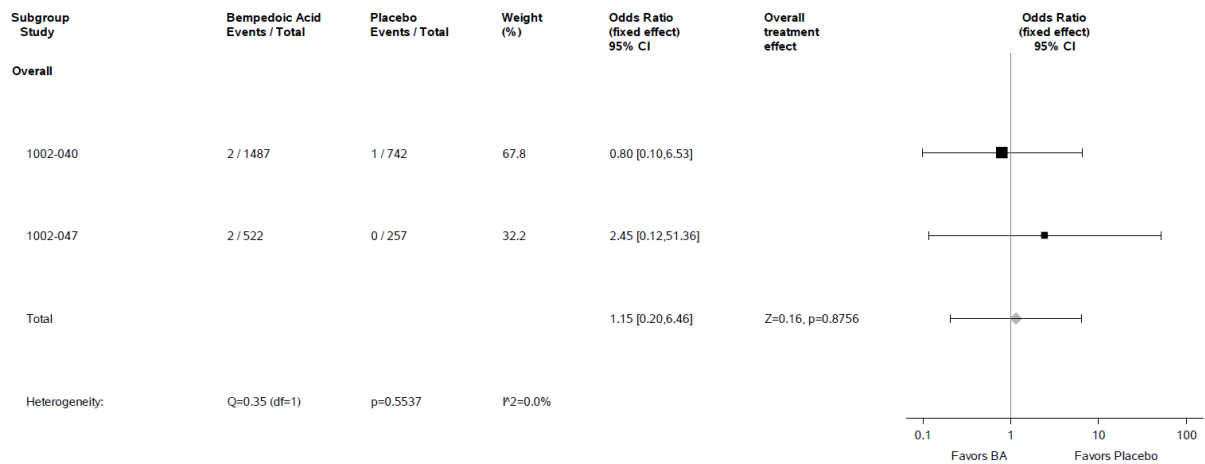


Abbildung 4-26: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

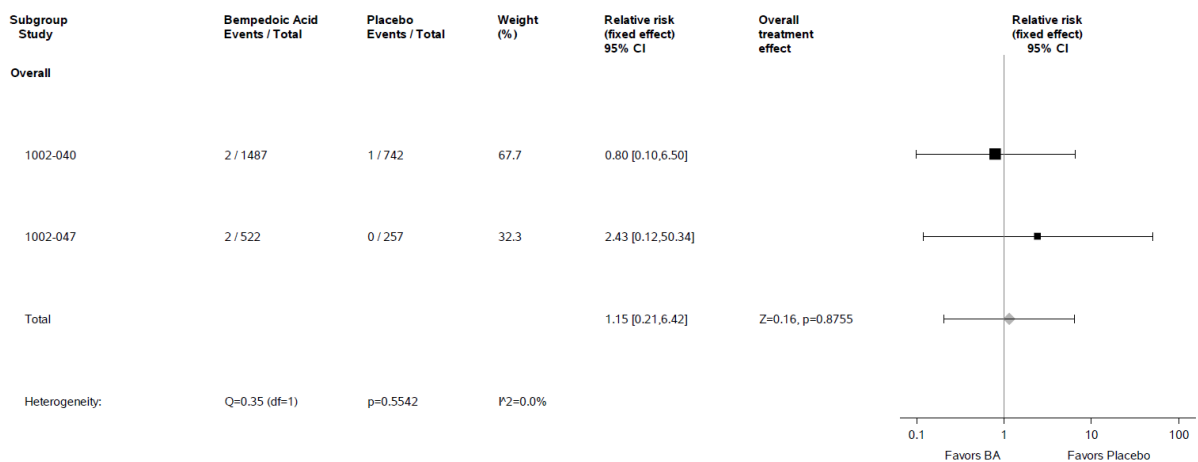


Abbildung 4-27: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-kardiovaskulärer Tod“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

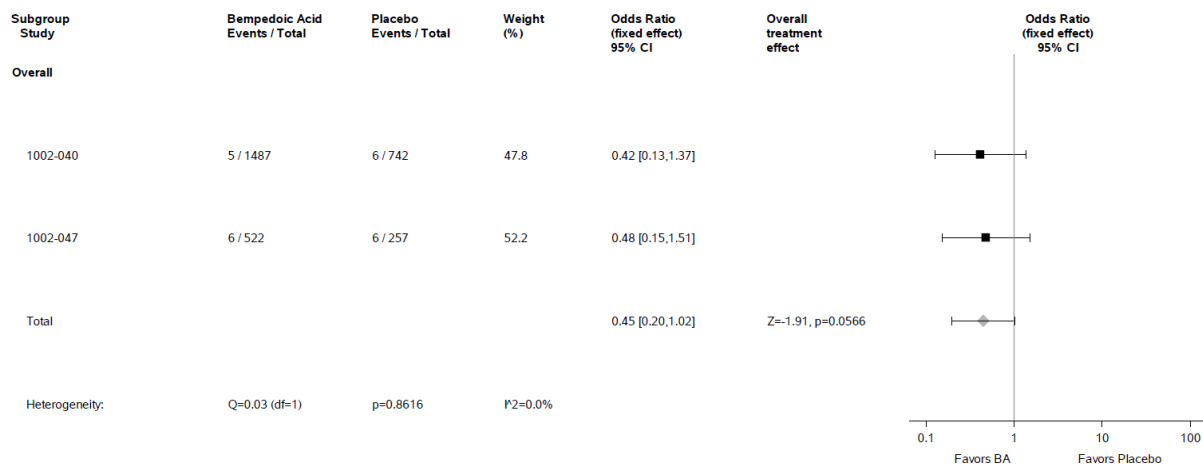


Abbildung 4-28: Meta-Analyse der OR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

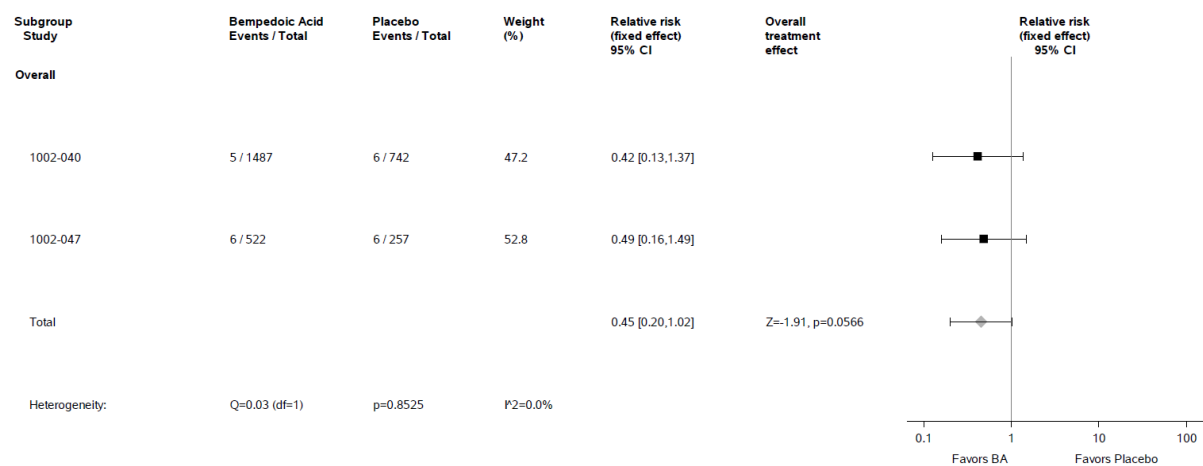


Abbildung 4-29: Meta-Analyse des RR für das schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-koronare Revaskularisation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In den Meta-Analysen zu „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere nicht-kardiovaskuläre Ereignisse“ ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie der Meta-Analyse sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 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 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
CLEAR HARMONY	Keine Daten verfügbar.
CLEAR WISDOM	Keine Daten verfügbar.
CLEAR SERENITY (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 4-50: 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.

4.3.1.3.1.5 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 4-51: Operationalisierung von „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
CLEAR HARMONY	<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 zum 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"> • 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. <p>Datenbasis: jeweils 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>

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

2. Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

3. Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. 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
- 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
 - Verwirrheitszustand
- Renale Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
 - Akute Nierenschädigung
 - Akute prärenale Insuffizienz
 - Blutharnstoff anormal
 - Blutharnstoff erhöht
 - Gicht
 - Glomeruläre Filtrationsrate anormal
 - Glomeruläre Filtrationsrate vermindert
 - Harnstoff-Stickstoff/Creatinin -Verhältnis im Blut erhöht
 - Kreatinin im Blut anormal
 - Kreatinin im Blut erhöht
 - Nierenfunktionsbeeinträchtigung
 - Nierenfunktionstest anormal
 - Nierenversagen
 - Oligurie
 - Prärenales Versagen
 - Renale Creatinin-Clearance anormal
 - Renale Kreatinin-clearance vermindert

	<p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>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.</p>
<p>CLEAR WISDOM</p>	<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 zum 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"> • 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. <p>Datenbasis: jeweils 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 [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p> <p>2. <u>Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)</u></p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.</p>

3. Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

4. Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. 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
- Nüchtern glukose 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 anormal
 - Leberenzym erhöht
 - Leberfunktionstest anormal
 - Leberfunktionstest erhöht
 - Transaminasen anormal
 - Transaminasen erhöht
- Hypoglykämie, definiert als folgende MedDRA-PT:
 - Glukose im Blut anormal
 - 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
 - Verwirrheitszustand
- 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 anormal
 - Nierenversagen
 - Oligurie
 - Prärenales Versagen
 - Renale Creatinin-Clearance anormal
 - Renale Kreatininclearance vermindert

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten [HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD] und Statin-Dosis zu Baseline [niedrig oder moderat vs. hoch]) als Stratifizierungsfaktoren. 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.

CLEAR
SERENITY
(ergänzend
dargestellt)

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1.

Alle UE wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die zum 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 Schweregrade 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.

Datenbasis: jeweils Sicherheitspopulation.

1. Unerwünschte Ereignisse (UE)

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.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren.

Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR), jeweils mit 95%-KI.

2. Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE nach MedDRA-SOC und -PT dargestellt, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind (beinhaltet aufgrund der Studiengröße auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm).

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren.

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 sowie schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 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 die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren.

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 sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 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 die Anzahl und der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren.

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
- Hepatische Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
 - Alaninaminotransferase anomal
 - Alaninaminotransferase erhöht
 - Aspartataminotransferase anomal
 - Aspartataminotransferase erhöht
 - Bilirubin im Blut anomal
 - Bilirubin im Blut erhöht
 - Hypertransaminasämie
 - Leberenzym anomal
 - Leberenzym erhöht
 - Leberfunktionstest anomal
 - Leberfunktionstest erhöht
 - Transaminasen anomal
 - 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
 - Verwirrheitszustand
- Renale Ereignisse, definiert als folgende MedDRA-PT:
 - Akute Nierenschädigung
 - Akute prärenale Insuffizienz
 - Blutharnstoff anormal
 - Blutharnstoff erhöht
 - Gicht
 - Glomeruläre Filtrationsrate anormal
 - Glomeruläre Filtrationsrate vermindert
 - Harnstoff-Stickstoff/Creatinin -Verhältnis im Blut erhöht
 - Kreatinin im Blut anormal
 - Kreatinin im Blut erhöht
 - Nierenfunktionsbeeinträchtigung
 - Nierenfunktionstest anormal

- Nierenversagen
- Oligurie
- Prärenales Versagen
- Renale Creatinin-Clearance anomal
- Renale Kreatininclearance vermindert

Die Auswertung erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH) als Stratifizierungsfaktoren. 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 4-52: 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
CLEAR HARMONY	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR WISDOM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM als auch für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY 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 für alle drei Studien 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.

CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Jegliche UE								
CLEAR HARMONY	1487	1167 (78,5)	742	584 (78,7)	1,010 [0,814; 1,254]	0,983 [0,940; 1,028]	-0,002 [-0,038; 0,034]	0,8988
CLEAR WISDOM	522	366 (70,1)	257	182 (70,8)	0,979 [0,705; 1,361]	0,987 [0,896; 1,087]	-0,007 [-0,075; 0,062]	0,8515
Milde UE								
CLEAR HARMONY	1487	340 (22,9)	742	196 (26,4)	0,824 [0,672; 1,010]	0,862 [0,741; 1,003]	-0,036 [-0,074; 0,002]	0,0621
CLEAR WISDOM	522	112 (21,5)	257	51 (19,8)	1,116 [0,766; 1,625]	1,076 [0,800; 1,446]	0,018 [-0,042; 0,078]	0,5629
Moderate UE								
CLEAR HARMONY	1487	642 (43,2)	742	318 (42,9)	1,013 [0,847; 1,210]	1,004 [0,907; 1,111]	0,003 [-0,040; 0,047]	0,8800
CLEAR WISDOM	522	173 (33,1)	257	94 (36,6)	0,856 [0,626; 1,172]	0,903 [0,737; 1,105]	-0,035 [-0,106; 0,037]	0,3380

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Schwere UE								
CLEAR HARMONY	1487	185 (12,4)	742	70 (9,4)	1,336 [0,996; 1,791]	1,289 [0,990; 1,678]	0,030 [0,003; 0,057]	0,0355
CLEAR WISDOM	522	81 (15,5)	257	37 (14,4)	1,085 [0,710; 1,657]	1,071 [0,749; 1,532]	0,010 [-0,042; 0,063]	0,7058
Schwerwiegende UE								
CLEAR HARMONY	1487	216 (14,5)	742	104 (14,0)	1,041 [0,808; 1,340]	1,035 [0,833; 1,286]	0,005 [-0,026; 0,036]	0,7473
CLEAR WISDOM	522	106 (20,3)	257	48 (18,7)	1,088 [0,742; 1,596]	1,059 [0,783; 1,432]	0,014 [-0,044; 0,073]	0,6325
UE mit Todesfolge								
CLEAR HARMONY	1487	13 (0,9)	742	2 (0,3)	1,358 [0,320; 5,765]	1,350 [0,322; 5,664]	0,006 [0,000; 0,012]	0,1016
CLEAR WISDOM	522	6 (1,1)	257	2 (0,8)	1,427 [0,281; 7,250]	1,421 [0,284; 7,117]	0,004 [-0,011; 0,018]	0,6399
UE, die zum Behandlungsabbruch führten								
CLEAR HARMONY	1487	162 (10,9)	742	53 (7,1)	1,567 [1,134; 2,166]	1,499 [1,115; 2,015]	0,037 [0,013; 0,062]	0,0047
CLEAR WISDOM	522	57 (10,9)	257	22 (8,6)	1,313 [0,783; 2,202]	1,278 [0,800; 2,041]	0,024 [-0,020; 0,067]	0,3024
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM 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 mit Todesfolge zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In der CLEAR HARMONY lag der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-

Haenszel-Tests für schwere UE bei 0,0355. Die OR beträgt 1,336 (95%-KI: [0,996; 1,791]), das RR 1,289 (95%-KI: [0,990; 1,678]). Da das 95%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich für diese Hauptkategorie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, war in der CLEAR HARMONY in der Bempedoinsäure-Gruppe mit 10,9 % signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (7,1 %; $p = 0,0047$). Die OR beträgt 1,567 (95%-KI: [1,134; 2,166]), das RR 1,499 (95%-KI: [1,115; 2,015]). In der CLEAR WISDOM bestand zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten ($p = 0,3024$). Die OR beträgt 1,313 (95%-KI: [0,783; 2,202]), das RR 1,278 (95%-KI: [0,800; 2,041]).

Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der CLEAR HARMONY umfasst in der Sicherheitspopulation die Bempedoinsäure-Gruppe 1487 Patienten und die Placebo-Gruppe 742 Patienten. In der CLEAR WISDOM besteht die Bempedoinsäure-Gruppe aus 522 Patienten und die Placebo-Gruppe aus 257 Patienten. Aufgrund der Studiengröße sind in beiden Studien jeweils in den UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, auch UE mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm enthalten.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	158 (10,6)	742	96 (12,9)	0,793 [0,604; 1,041]	0,813 [0,640; 1,034]	-0,023 [-0,052; 0,006]	0,1038
CLEAR WISDOM	522	29 (5,6)	257	22 (8,6)	0,638 [0,358; 1,139]	0,659 [0,385; 1,127]	-0,029 [-0,069; 0,010]	0,1190

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Ermüdung (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	38 (2,6)	742	25 (3,4)	0,697 [0,411; 1,182]	0,701 [0,422; 1,167]	-0,008 [-0,023; 0,007]	0,2675
Ödem peripher (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	11 (1,5)	0,745 [0,347; 1,604]	0,749 [0,352; 1,593]	-0,003 [-0,014; 0,007]	0,5035
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	32 (2,2)	742	17 (2,3)	0,924 [0,512; 1,668]	0,926 [0,520; 1,648]	-0,001 [-0,014; 0,012]	0,8364
Augenerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	59 (4,0)	742	35 (4,7)	0,830 [0,540; 1,276]	0,837 [0,555; 1,261]	-0,008 [-0,026; 0,011]	0,4048
CLEAR WISDOM	522	13 (2,5)	257	9 (3,5)	0,702 [0,280; 1,765]	0,707 [0,291; 1,717]	-0,010 [-0,037; 0,016]	0,4119
Endokrine Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	5 (0,7)	1,443 [0,540; 3,857]	1,436 [0,542; 3,804]	0,004 [-0,004; 0,012]	0,3575
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	142 (9,5)	742	72 (9,7)	0,977 [0,724; 1,318]	0,976 [0,745; 1,279]	-0,002 [-0,028; 0,024]	0,9064
CLEAR WISDOM	522	37 (7,1)	257	21 (8,2)	0,842 [0,480; 1,477]	0,853 [0,508; 1,430]	-0,012 [-0,052; 0,028]	0,5608
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	4 (0,5)	2,002 [0,666; 6,020]	1,991 [0,667; 5,941]	0,005 [-0,002; 0,013]	0,2037
Dyspnoe (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	21 (1,4)	742	16 (2,2)	0,642 [0,330; 1,250]	0,646 [0,336; 1,243]	-0,007 [-0,020; 0,005]	0,1950

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Husten (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	47 (3,2)	742	23 (3,1)	0,987 [0,594; 1,641]	0,984 [0,602; 1,608]	0,000 [-0,015; 0,016]	0,9515
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	41 (2,8)	742	7 (0,9)	2,714 [1,229; 5,994]	2,642 [1,212; 5,760]	0,018 [0,007; 0,029]	0,0056
CLEAR WISDOM	522	12 (2,3)	257	0	3,988 [0,686; 23,184]	3,797 [0,678; 21,262]	0,023 [0,010; 0,036]	0,0135
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	113 (7,6)	742	69 (9,3)	0,792 [0,579; 1,085]	0,805 [0,605; 1,071]	-0,017 [-0,042; 0,008]	0,1620
CLEAR WISDOM	522	33 (6,3)	257	11 (4,3)	1,463 [0,735; 2,914]	1,433 [0,745; 2,755]	0,020 [-0,012; 0,053]	0,2501
Pruritus (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	5 (0,7)	1,310 [0,504; 3,407]	1,307 [0,508; 3,358]	0,003 [-0,004; 0,011]	0,4320
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	108 (7,3)	742	47 (6,3)	1,133 [0,793; 1,618]	1,118 [0,802; 1,559]	0,009 [-0,013; 0,031]	0,4135
CLEAR WISDOM	522	47 (9,0)	257	17 (6,6)	1,364 [0,769; 2,420]	1,333 [0,783; 2,267]	0,023 [-0,016; 0,062]	0,2632
Hämaturie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	8 (1,1)	0,754 [0,298; 1,908]	0,753 [0,301; 1,885]	0,000 [-0,009; 0,009]	0,9922
Nierenzyste (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	5 (0,7)	1,712 [0,610; 4,802]	1,695 [0,610; 4,711]	0,005 [-0,003; 0,013]	0,2391

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	55 (3,7)	742	27 (3,6)	1,017 [0,635; 1,629]	1,018 [0,647; 1,601]	0,001 [-0,016; 0,017]	0,9344
CLEAR WISDOM	522	18 (3,4)	257	5 (1,9)	1,765 [0,644; 4,841]	1,728 [0,650; 4,598]	0,015 [-0,008; 0,038]	0,2540
Anämie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	43 (2,9)	742	16 (2,2)	1,323 [0,734; 2,385]	1,311 [0,738; 2,329]	0,007 [-0,006; 0,021]	0,3020
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	3 (1,2)	2,261 [0,638; 8,010]	2,223 [0,641; 7,710]	0,015 [-0,004; 0,034]	0,1802
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	294 (19,8)	742	134 (18,1)	1,117 [0,890; 1,401]	1,091 [0,908; 1,312]	0,017 [-0,017; 0,051]	0,3371
CLEAR WISDOM	522	73 (14,0)	257	31 (12,1)	1,182 [0,753; 1,856]	1,154 [0,779; 1,712]	0,020 [-0,030; 0,069]	0,4527
Abdominalschmerz (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	7 (0,9)	1,193 [0,499; 2,853]	1,191 [0,506; 2,805]	0,003 [-0,006; 0,011]	0,5910
Diarrhoe (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	61 (4,1)	742	30 (4,0)	1,011 [0,646; 1,584]	1,010 [0,657; 1,551]	0,001 [-0,017; 0,018]	0,9465
CLEAR WISDOM	522	16 (3,1)	257	7 (2,7)	1,099 [0,457; 2,646]	1,097 [0,469; 2,568]	0,003 [-0,021; 0,028]	0,7869
Dyspepsie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	21 (1,4)	742	7 (0,9)	1,426 [0,617; 3,298]	1,420 [0,620; 3,249]	0,005 [-0,004; 0,014]	0,3497

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Erbrechen (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	21 (1,4)	742	2 (0,3)	3,562 [0,931; 13,632]	3,517 [0,926; 13,351]	0,011 [0,004; 0,019]	0,0118
Gastritis (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	6 (0,8)	1,224 [0,467; 3,212]	1,217 [0,469; 3,157]	0,002 [-0,006; 0,010]	0,6563
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	10 (1,3)	0,807 [0,362; 1,802]	0,810 [0,367; 1,789]	-0,002 [-0,012; 0,008]	0,6830
Obstipation (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	27 (1,8)	742	18 (2,4)	0,720 [0,395; 1,312]	0,725 [0,403; 1,304]	-0,006 [-0,019; 0,007]	0,3362
Schmerzen Oberbauch (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	23 (1,5)	742	8 (1,1)	1,333 [0,615; 2,888]	1,327 [0,620; 2,844]	0,005 [-0,005; 0,014]	0,3740
Übelkeit (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	43 (2,9)	742	19 (2,6)	1,116 [0,649; 1,918]	1,112 [0,657; 1,884]	0,003 [-0,011; 0,018]	0,6534
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	232 (15,6)	742	119 (16,0)	0,969 [0,761; 1,233]	0,973 [0,795; 1,191]	-0,004 [-0,036; 0,028]	0,8031
CLEAR WISDOM	522	60 (11,5)	257	33 (12,8)	0,865 [0,545; 1,371]	0,872 [0,582; 1,306]	-0,013 [-0,063; 0,036]	0,5863
Ischialgie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	20 (1,3)	742	8 (1,1)	1,212 [0,541; 2,714]	1,209 [0,546; 2,676]	0,003 [-0,007; 0,012]	0,5878

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Kopfschmerz (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	46 (3,1)	742	24 (3,2)	0,955 [0,574; 1,590]	0,956 [0,584; 1,564]	-0,001 [-0,017; 0,014]	0,8664
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	7 (2,7)	0,722 [0,268; 1,946]	0,739 [0,285; 1,913]	-0,007 [-0,030; 0,016]	0,5285
Schwindelgefühl (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	65 (4,4)	742	31 (4,2)	1,068 [0,683; 1,671]	1,064 [0,693; 1,633]	0,002 [-0,016; 0,020]	0,8298
Synkope (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	8 (0,5)	742	10 (1,3)	0,417 [0,154; 1,129]	0,421 [0,157; 1,130]	-0,008 [-0,017; 0,001]	0,0446
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	22 (1,5)	742	20 (2,7)	0,532 [0,282; 1,003]	0,538 [0,290; 1,000]*	-0,012 [-0,025; 0,001]	0,0475
Gefäßerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	92 (6,2)	742	58 (7,8)	0,777 [0,551; 1,096]	0,791 [0,576; 1,086]	-0,016 [-0,039; 0,007]	0,1494
CLEAR WISDOM	522	25 (4,8)	257	21 (8,2)	0,554 [0,306; 1,004]	0,577 [0,332; 1,002]	-0,034 [-0,072; 0,004]	0,0579
Hypertonie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	43 (2,9)	742	26 (3,5)	0,840 [0,505; 1,396]	0,845 [0,517; 1,380]	-0,006 [-0,022; 0,010]	0,4349
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	51 (3,4)	742	18 (2,4)	1,402 [0,818; 2,404]	1,388 [0,822; 2,344]	0,010 [-0,004; 0,024]	0,1968
CLEAR WISDOM	522	17 (3,3)	257	9 (3,5)	0,878 [0,376; 2,050]	0,877 [0,387; 1,986]	-0,003 [-0,030; 0,024]	0,8368

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Herzerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	157 (10,6)	742	86 (11,6)	0,892 [0,674; 1,182]	0,902 [0,702; 1,157]	-0,010 [-0,038; 0,018]	0,4644
CLEAR WISDOM	522	67 (12,8)	257	37 (14,4)	0,859 [0,555; 1,331]	0,872 [0,599; 1,269]	-0,016 [-0,068; 0,035]	0,5294
Angina pectoris (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	31 (2,1)	742	25 (3,4)	0,603 [0,350; 1,039]	0,611 [0,360; 1,035]	-0,013 [-0,028; 0,002]	0,0686
CLEAR WISDOM	522	16 (3,1)	257	5 (1,9)	1,240 [0,417; 3,688]	1,221 [0,421; 3,540]	0,011 [-0,012; 0,033]	0,3760
Angina pectoris instabil (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	12 (1,6)	0,747 [0,358; 1,560]	0,750 [0,363; 1,548]	-0,004 [-0,015; 0,007]	0,4361
Koronare Herzerkrankung (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	7 (0,9)	1,025 [0,426; 2,467]	1,025 [0,430; 2,442]	0,001 [-0,008; 0,009]	0,8876
Vorhofflimmern (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	23 (1,5)	742	9 (1,2)	1,256 [0,574; 2,747]	1,250 [0,578; 2,704]	0,003 [-0,007; 0,013]	0,5295
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	2 (0,8)	2,411 [0,603; 9,630]	2,359 [0,606; 9,176]	0,014 [-0,003; 0,030]	0,1673
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	528 (35,5)	742	249 (33,6)	1,088 [0,903; 1,311]	1,056 [0,935; 1,194]	0,020 [-0,022; 0,061]	0,3609
CLEAR WISDOM	522	131 (25,1)	257	75 (29,2)	0,804 [0,575; 1,124]	0,847 [0,665; 1,078]	-0,040 [-0,107; 0,026]	0,2297

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Bronchitis (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	53 (3,6)	742	19 (2,6)	1,356 [0,804; 2,286]	1,341 [0,808; 2,225]	0,010 [-0,005; 0,025]	0,2045
Gastroenteritis (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	19 (1,3)	742	4 (0,5)	2,016 [0,706; 5,758]	1,994 [0,706; 5,630]	0,007 [0,000; 0,015]	0,1027
Grippe (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	24 (1,6)	742	10 (1,3)	1,137 [0,542; 2,383]	1,133 [0,547; 2,346]	0,003 [-0,008; 0,013]	0,6321
Harnwegsinfektion (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	71 (4,8)	742	47 (6,3)	0,743 [0,508; 1,086]	0,756 [0,529; 1,082]	-0,016 [-0,036; 0,005]	0,1235
CLEAR WISDOM	522	26 (5,0)	257	5 (1,9)	2,516 [0,990; 6,398]	2,426 [0,982; 5,991]	0,031 [0,006; 0,056]	0,0388
Infektion der oberen Atemwege (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	72 (4,8)	742	31 (4,2)	1,160 [0,751; 1,792]	1,145 [0,759; 1,730]	0,007 [-0,011; 0,025]	0,4871
CLEAR WISDOM	522	19 (3,6)	257	9 (3,5)	0,980 [0,447; 2,148]	0,978 [0,462; 2,070]	0,001 [-0,026; 0,029]	0,9220
Infektion der unteren Atemwege (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	41 (2,8)	742	19 (2,6)	1,041 [0,599; 1,808]	1,037 [0,606; 1,773]	0,002 [-0,012; 0,016]	0,7868
Nasopharyngitis (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	146 (9,8)	742	87 (11,7)	0,804 [0,605; 1,067]	0,820 [0,637; 1,056]	-0,019 [-0,047; 0,009]	0,1645
CLEAR WISDOM	522	27 (5,2)	257	13 (5,1)	0,999 [0,507; 1,968]	1,001 [0,527; 1,900]	0,001 [-0,031; 0,034]	0,9342
Pneumonie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	6 (0,8)	1,330 [0,516; 3,427]	1,326 [0,520; 3,384]	0,003 [-0,006; 0,011]	0,5423

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Sinusitis (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	26 (1,7)	742	18 (2,4)	0,711 [0,385; 1,313]	0,715 [0,393; 1,303]	-0,007 [-0,020; 0,006]	0,2814
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	27 (1,8)	742	11 (1,5)	1,166 [0,589; 2,310]	1,163 [0,594; 2,277]	0,003 [-0,008; 0,014]	0,5653
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	9 (3,5)	0,748 [0,318; 1,757]	0,756 [0,332; 1,722]	-0,009 [-0,035; 0,018]	0,5051
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	43 (2,9)	742	25 (3,4)	0,848 [0,513; 1,403]	0,853 [0,524; 1,388]	-0,005 [-0,020; 0,011]	0,5313
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	13 (5,1)	0,511 [0,231; 1,129]	0,522 [0,244; 1,119]	-0,024 [-0,054; 0,006]	0,0900
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	404 (27,2)	742	200 (27,0)	1,010 [0,828; 1,232]	1,005 [0,870; 1,162]	0,002 [-0,037; 0,041]	0,9147
CLEAR WISDOM	522	109 (20,9)	257	34 (13,2)	1,730 [1,133; 2,640]	1,563 [1,091; 2,237]	0,077 [0,023; 0,131]	0,0091
Arthralgie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	65 (4,4)	742	44 (5,9)	0,731 [0,492; 1,087]	0,744 [0,511; 1,083]	-0,016 [-0,036; 0,004]	0,1051
CLEAR WISDOM	522	18 (3,4)	257	8 (3,1)	1,072 [0,465; 2,472]	1,071 [0,479; 2,398]	0,003 [-0,023; 0,030]	0,8016

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Muskelspasmen (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	62 (4,2)	742	20 (2,7)	1,536 [0,924; 2,554]	1,513 [0,925; 2,474]	0,015 [-0,001; 0,030]	0,0808
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	3 (1,2)	1,534 [0,422; 5,579]	1,494 [0,427; 5,228]	0,010 [-0,008; 0,028]	0,3408
Myalgie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	89 (6,0)	742	45 (6,1)	0,983 [0,678; 1,426]	0,980 [0,692; 1,387]	-0,001 [-0,022; 0,020]	0,9354
CLEAR WISDOM	522	15 (2,9)	257	8 (3,1)	0,913 [0,362; 2,303]	0,903 [0,374; 2,179]	-0,001 [-0,027; 0,024]	0,9131
Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	5 (0,7)	1,580 [0,573; 4,362]	1,571 [0,575; 4,288]	0,004 [-0,004; 0,012]	0,3506
Osteoarthrose (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	30 (2,0)	742	26 (3,5)	0,563 [0,326; 0,971]	0,573 [0,337; 0,973]	-0,015 [-0,030; 0,000]	0,0341
CLEAR WISDOM	522	16 (3,1)	257	5 (1,9)	1,399 [0,512; 3,821]	1,378 [0,519; 3,656]	0,011 [-0,011; 0,034]	0,3606
Rückenschmerzen (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	56 (3,8)	742	18 (2,4)	1,494 [0,869; 2,568]	1,475 [0,871; 2,497]	0,013 [-0,001; 0,028]	0,0955
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	4 (1,6)	1,237 [0,366; 4,179]	1,208 [0,369; 3,955]	0,005 [-0,014; 0,025]	0,6107
Schmerz in einer Extremität (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	50 (3,4)	742	16 (2,2)	1,549 [0,881; 2,722]	1,529 [0,883; 2,648]	0,012 [-0,002; 0,026]	0,1116
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	1 (0,4)	3,711 [0,667; 20,635]	3,641 [0,665; 19,941]	0,017 [0,003; 0,031]	0,0693

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	41 (2,8)	742	19 (2,6)	1,025 [0,580; 1,811]	1,022 [0,587; 1,779]	0,002 [-0,012; 0,016]	0,7803
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	143 (9,6)	742	74 (10,0)	0,953 [0,707; 1,283]	0,955 [0,731; 1,249]	-0,004 [-0,030; 0,023]	0,7907
CLEAR WISDOM	522	76 (14,6)	257	39 (15,2)	0,943 [0,619; 1,437]	0,956 [0,670; 1,363]	-0,007 [-0,061; 0,046]	0,7812
Diabetes mellitus (PT)								
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	6 (2,3)	0,808 [0,290; 2,249]	0,812 [0,299; 2,207]	-0,004 [-0,026; 0,017]	0,6828
Diabetes mellitus Typ 2 (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	7 (0,9)	1,050 [0,421; 2,617]	1,049 [0,425; 2,591]	0,001 [-0,008; 0,009]	0,8800
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	7 (2,7)	0,687 [0,258; 1,832]	0,694 [0,268; 1,799]	-0,008 [-0,031; 0,015]	0,4517
Gicht (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	2 (0,3)	4,523 [1,046; 19,562]	4,478 [1,041; 19,260]	0,009 [0,003; 0,016]	0,0262
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	2 (0,8)	2,709 [0,595; 12,329]	2,671 [0,596; 11,963]	0,013 [-0,003; 0,029]	0,1790
Hyperkaliämie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	20 (1,3)	742	8 (1,1)	1,252 [0,549; 2,859]	1,248 [0,553; 2,820]	0,003 [-0,007; 0,012]	0,5915
Hyperurikämie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	2 (0,3)	2,358 [0,582; 9,547]	2,339 [0,582; 9,399]	0,007 [0,001; 0,014]	0,0584
CLEAR WISDOM	522	22 (4,2)	257	5 (1,9)	2,110 [0,780; 5,710]	2,059 [0,780; 5,431]	0,022 [-0,002; 0,046]	0,1087

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hypoglykämie (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	32 (2,2)	742	22 (3,0)	0,718 [0,413; 1,249]	0,724 [0,423; 1,241]	-0,008 [-0,022; 0,006]	0,2422
Untersuchungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	179 (12,0)	742	83 (11,2)	1,086 [0,823; 1,432]	1,075 [0,842; 1,374]	0,009 [-0,019; 0,037]	0,5496
CLEAR WISDOM	522	71 (13,6)	257	27 (10,5)	1,334 [0,827; 2,152]	1,287 [0,841; 1,970]	0,031 [-0,017; 0,078]	0,2230
Aspartataminotransferase erhöht (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	22 (1,5)	742	3 (0,4)	1,822 [0,572; 5,799]	1,800 [0,573; 5,651]	0,011 [0,003; 0,018]	0,0226
Blutdruck erhöht (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	8 (1,1)	1,045 [0,445; 2,454]	1,043 [0,448; 2,427]	0,001 [-0,009; 0,010]	0,8867
Harnsäure im Blut erhöht (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	19 (1,3)	742	3 (0,4)	2,483 [0,773; 7,972]	2,453 [0,772; 7,799]	0,009 [0,001; 0,016]	0,0500
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	1 (0,4)	4,830 [0,891; 26,174]	4,702 [0,882; 25,063]	0,023 [0,007; 0,039]	0,0294
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	35 (2,4)	742	13 (1,8)	1,308 [0,692; 2,474]	1,300 [0,696; 2,427]	0,006 [-0,006; 0,018]	0,3515
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	122 (8,2)	742	59 (8,0)	1,015 [0,733; 1,406]	1,009 [0,748; 1,360]	0,002 [-0,022; 0,026]	0,8477
CLEAR WISDOM	522	38 (7,3)	257	14 (5,4)	1,265 [0,669; 2,392]	1,233 [0,679; 2,238]	0,018 [-0,018; 0,054]	0,3440

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Sturz (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	22 (1,5)	742	11 (1,5)	0,984 [0,472; 2,052]	0,985 [0,479; 2,025]	0,000 [-0,011; 0,010]	0,9785
<p>ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.</p> <p>¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur. ² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo. ³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>* Unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen: RR 0,5381; 95-%-KI: [0,2896, 0,9998].</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis). Angegeben sind nur diejenigen UE nach MedDRA- SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p>								

In der Studie CLEAR HARMONY traten UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** in der Bempedoinsäure-Gruppe bei 2,8 % der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 0,9 % der Patienten auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0056$), mit einer OR von 2,714 (95-%-KI: [1,229; 5,994]) und einem RR von 2,642 (95-%-KI: [1,212; 5,760]). In der CLEAR WISDOM liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für die MedDRA-SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse bei 0,0135. Die OR beträgt 3,988 (95-%-KI: [0,686; 23,184]), das RR 3,797 (95-%-KI: [0,678; 21,262]). Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** war der Anteil der betroffenen Patienten in beiden Studien jeweils zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (CLEAR HARMONY: $p = 0,3371$; CLEAR WISDOM: $p = 0,4527$). In der CLEAR HARMONY liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für UE des MEDDRA-PT **Erbrechen** bei 0,0118. Die OR beträgt 3,562 (95-%-KI: [0,931; 13,632]), das RR 3,517 (95-%-KI: [0,926; 13,351]). Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sowohl in der CLEAR HARMONY als auch in der CLEAR WISDOM bestand jeweils zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen des Nervensystems** (CLEAR HARMONY: $p = 0,8031$; CLEAR WISDOM: $p = 0,5863$). In der CLEAR HARMONY liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für **Synkope** bei 0,0446. Die OR beträgt 0,417 (95%-KI: [0,154; 1,129]), das RR 0,421 (95%-KI: [0,157; 1,130]). Da das 95%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** traten in der Bempedoinsäure-Gruppe bei 1,5 % der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 2,7 % der Patienten auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0475$), mit einer OR von 0,532 (95%-KI: [0,282; 1,003]) und einem RR von 0,538 (95%-KI: [0,290; 1,000]).

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind jeweils am häufigsten UE der MedDRA-SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** aufgetreten. UE dieser MedDRA-SOC ereigneten sich in der CLEAR HARMONY bei 35,5 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 33,6 % der Patienten der Placebo-Gruppe und in der CLEAR WISDOM bei 25,1 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 29,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe. In beiden Studien bestand jeweils zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (CLEAR HARMONY: $p = 0,3609$; CLEAR WISDOM: $p = 0,2297$). In der CLEAR WISDOM liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für **Harnwegsinfektionen** bei 0,0388. Die OR beträgt 2,516 (95%-KI: [0,990; 6,398]), das RR 2,426 (95%-KI: [0,982; 5,991]). Da das 95%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE der MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** traten in der CLEAR HARMONY bei 27,2 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 27,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe und in der CLEAR WISDOM bei 20,9 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 13,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe auf. Während in der CLEAR HARMONY der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant ist (OR: 1,010 95%-KI: [0,828; 1,232]; RR: 1,005 95%-KI: [0,870; 1,162]; $p = 0,9147$), ereigneten sich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in der CLEAR WISDOM in der Bempedoinsäure-Gruppe bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten als in der Placebogruppe (OR: 1,730 95%-KI: [1,133; 2,640]; RR: 1,563 95%-KI: [1,091; 2,237]; $p = 0,0091$). Innerhalb der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat **Osteoarthritis** in der CLEAR HARMONY in der Placebo-Gruppe bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten (3,5 %) als in der Bempedoinsäure-Gruppe (2,0 %) auf (OR: 0,563 95%-KI: [0,326; 0,971]; RR: 0,573 95%-KI: [0,337; 0,973]; $p = 0,0341$), während in der CLEAR WISDOM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (OR: 1,399 95%-KI: [0,512; 3,821]; RR: 1,378 95%-KI: [0,519; 3,656]; $p = 0,3606$).

Bei der MedDRA-SOC **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** war der Anteil der betroffenen Patienten in beiden Studien jeweils zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe nicht statistisch signifikant verschieden (CLEAR HARMONY: 9,6 % vs. 10,0 %, $p = 0,7907$; CLEAR WISDOM: 14,6 % vs. 15,2 %, $p = 0,7812$). UE des zu dieser MedDRA-SOC gehörigen MedDRA-PT **Gicht** traten in der CLEAR HARMONY in der Bempedoinsäure-Gruppe bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten (1,2 %) als in der Placebo-Gruppe (0,3 %) auf (OR: 4,523 95%-KI: [1,046; 19,562]; RR: 4,478 95%-KI: [1,041; 19,260]; $p = 0,0262$), während in der CLEAR WISDOM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (OR: 2,709 95%-KI: [0,595; 12,329]; RR: 2,671 95%-KI: [0,596; 11,963]; $p = 0,1790$).

Sowohl in der CLEAR HARMONY als auch in der CLEAR WISDOM bestand jeweils zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit UE der MedDRA-SOC **Untersuchungen** (CLEAR HARMONY: $p = 0,5496$; CLEAR WISDOM: $p = 0,2230$). In der CLEAR HARMONY liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für **Aspartataminotransferase erhöht** bei 0,0226. Die OR beträgt 1,822 (95%-KI: [0,572; 5,799]), das RR 1,800 (95%-KI: [0,573; 5,651]). In der CLEAR WISDOM liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für **Harnsäure im Blut erhöht** bei 0,0294. Die OR beträgt 4,830 (95%-KI: [0,891; 26,174]), das RR 4,702 (95%-KI: [0,882; 25,063]). Da das 95%-KI des RR in beiden Fällen den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für alle weiteren UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich jeweils weder in der CLEAR HARMONY noch in der CLEAR WISDOM statistisch signifikante Unterschiede im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der CLEAR HARMONY umfasst in der Sicherheitspopulation die Bempedoinsäure-Gruppe 1487 Patienten und die Placebo-Gruppe 742 Patienten. In der CLEAR WISDOM besteht die Bempedoinsäure-Gruppe aus 522 Patienten und die Placebo-Gruppe aus 257 Patienten. Aufgrund der Studiengröße sind in beiden Studien in den schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, auch UE mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm enthalten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 5% Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	16 (1,1)	742	5 (0,7)	1,445 [0,532; 3,927]	1,430 [0,533; 3,839]	0,004 [-0,004; 0,012]	0,3564
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	27 (1,8)	742	9 (1,2)	1,491 [0,695; 3,199]	1,481 [0,698; 3,143]	0,006 [-0,004; 0,016]	0,2847
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	5 (1,9)	0,921 [0,297; 2,857]	0,921 [0,303; 2,796]	-0,001 [-0,021; 0,020]	0,9601
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	6 (0,8)	1,068 [0,347; 3,282]	1,066 [0,349; 3,253]	0,002 [-0,006; 0,010]	0,6434
Herzerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	48 (3,2)	742	26 (3,5)	0,911 [0,562; 1,477]	0,914 [0,574; 1,457]	-0,003 [-0,019; 0,013]	0,7360
CLEAR WISDOM	522	30 (5,7)	257	16 (6,2)	0,883 [0,467; 1,672]	0,885 [0,487; 1,607]	-0,005 [-0,041; 0,030]	0,7606
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	27 (1,8)	742	6 (0,8)	2,144 [0,907; 5,071]	2,119 [0,906; 4,959]	0,010 [0,001; 0,019]	0,0626
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	2 (0,8)	1,902 [0,462; 7,821]	1,876 [0,466; 7,557]	0,011 [-0,005; 0,027]	0,2324

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	24 (1,6)	742	9 (1,2)	1,261 [0,569; 2,793]	1,256 [0,573; 2,753]	0,004 [-0,006; 0,014]	0,4578
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	2 (0,8)	1,683 [0,439; 6,458]	1,655 [0,444; 6,163]	0,014 [-0,003; 0,030]	0,1673
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	1 (0,1)	3,655 [0,811; 16,469]	3,586 [0,806; 15,956]	0,010 [0,004; 0,016]	0,0124
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis). Angegeben sind nur diejenigen schweren UE nach MedDRA- SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.								

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind am häufigsten schwere UE der MedDRA-SOC **Herzerkrankungen** aufgetreten. Sie ereigneten sich in der CLEAR HARMONY bei 3,2 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 3,5 % der Patienten der Placebo-Gruppe und in der CLEAR WISDOM bei 5,7 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 6,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe. In beiden Studien bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit schweren UE dieser MedDRA-SOC zwischen den Behandlungsgruppen (CLEAR HARMONY: p = 0,7360; CLEAR WISDOM: p = 0,7606).

In der CLEAR HARMONY liegt der zweiseitige p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für schwere UE der MedDRA-SOC **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** bei 0,0124. Die OR beträgt 3,655 (95-%-KI: [0,811; 16,469]), das RR 3,586 (95-%-KI: [0,806; 15,956]). Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für alle weiteren schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich weder in der CLEAR HARMONY noch in der CLEAR WISDOM statistisch signifikante Unterschiede im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der CLEAR HARMONY umfasst in der Sicherheitspopulation die Bempedoinsäure-Gruppe 1487 Patienten und die Placebo-Gruppe 742 Patienten. In der CLEAR WISDOM besteht die Bempedoinsäure-Gruppe aus 522 Patienten und die Placebo-Gruppe aus 257 Patienten. Aufgrund der Studiengröße sind in beiden Studien in den schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, auch UE mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm enthalten.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	10 (1,3)	0,746 [0,333; 1,673]	0,749 [0,338; 1,661]	-0,003 [-0,013; 0,006]	0,4776
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	8 (1,1)	0,821 [0,340; 1,979]	0,820 [0,345; 1,951]	-0,001 [-0,010; 0,008]	0,8760
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	25 (1,7)	742	12 (1,6)	1,006 [0,506; 2,002]	1,007 [0,512; 1,979]	0,001 [-0,011; 0,012]	0,9114

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
CLEAR WISDOM	522	13 (2,5)	257	3 (1,2)	1,811 [0,483; 6,788]	1,782 [0,485; 6,552]	0,013 [-0,006; 0,032]	0,2288
Gefäßerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	12 (0,8)	742	12 (1,6)	0,500 [0,224; 1,112]	0,504 [0,229; 1,109]	-0,008 [-0,018; 0,002]	0,0802
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	7 (0,9)	1,287 [0,535; 3,098]	1,284 [0,538; 3,060]	0,003 [-0,006; 0,012]	0,5702
Herzerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	78 (5,2)	742	42 (5,7)	0,906 [0,616; 1,334]	0,911 [0,632; 1,312]	-0,004 [-0,024; 0,016]	0,6832
CLEAR WISDOM	522	43 (8,2)	257	25 (9,7)	0,805 [0,477; 1,357]	0,814 [0,508; 1,306]	-0,015 [-0,059; 0,028]	0,4712
Angina pectoris (PT)								
CLEAR WISDOM	522	12 (2,3)	257	1 (0,4)	3,921 [0,707; 21,745]	3,840 [0,704; 20,960]	0,019 [0,004; 0,034]	0,0523
Angina pectoris instabil (PT)								
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	12 (1,6)	0,747 [0,358; 1,560]	0,750 [0,363; 1,548]	-0,004 [-0,015; 0,007]	0,4361
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	38 (2,6)	742	11 (1,5)	1,625 [0,844; 3,131]	1,608 [0,845; 3,059]	0,011 [-0,001; 0,023]	0,1033
CLEAR WISDOM	522	12 (2,3)	257	5 (1,9)	0,899 [0,304; 2,655]	0,894 [0,313; 2,556]	0,003 [-0,018; 0,024]	0,7691

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	2 (0,8)	2,646 [0,577; 12,126]	2,609 [0,578; 11,769]	0,013 [-0,003; 0,029]	0,1792
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	7 (0,9)	1,137 [0,457; 2,829]	1,130 [0,459; 2,781]	0,002 [-0,007; 0,011]	0,6762
CLEAR WISDOM	522	13 (2,5)	257	2 (0,8)	3,160 [0,704; 14,184]	3,103 [0,702; 13,706]	0,017 [0,000; 0,034]	0,1061
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis). Angegeben sind nur diejenigen schwerwiegenden UE nach MedDRA- SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.								

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind jeweils am häufigsten schwerwiegende UE der MedDRA-SOC **Herzerkrankungen** aufgetreten. Sie ereigneten sich in der CLEAR HARMONY bei 5,2 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 5,7 % der Patienten der Placebo-Gruppe und in der CLEAR WISDOM bei 8,2 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 9,7 % der Patienten der Placebo-Gruppe. Für keines der schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich in der CLEAR HARMONY oder in der CLEAR WISDOM statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	6 (0,4)	742	6 (0,8)
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	3 (1,2)
Asthenie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	3 (0,2)	742	2 (0,3)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Ermüdung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	2 (0,8)
Schmerz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
Tod (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Unwohlsein (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Augenerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Sehverschlechterung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	7 (0,5)	742	0
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Dyspnoe (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	1 (0,4)
Epistaxis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Husten (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Lungenembolie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Pulmonale Raumforderung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Rhinorrhoe (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	6 (0,4)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)
Alopezie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Ausschlag (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Dermatitis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
Diabetischer Fuß (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Hautverfärbung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Hyperhidrosis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Psoriasis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Trockene Haut (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Urtikaria (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	2 (0,8)
Akute Nierenschädigung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Hypertonus der Blase (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Nephropathie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	3 (0,2)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Anämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Thrombozytopenie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	26 (1,7)	742	5 (0,7)
CLEAR WISDOM	522	5 (1,0)	257	2 (0,8)
Abdominalschmerz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Bauch aufgetrieben (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Diarrhoe (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	7 (0,5)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0
Diarrhoe hämorrhagisch (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Dyspepsie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Erbrechen (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Flatulenz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Gastritis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Gastrointestinale Erkrankung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	3 (0,2)	742	0
Häufige Darmentleerungen (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Kolitis ulcerosa (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Mundtrockenheit (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Obstipation (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Omentalinfarkt (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Schmerzen Oberbauch (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Schmerzen Unterbauch (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Übelkeit (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	6 (0,4)	742	2 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	17 (1,1)	742	13 (1,8)
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	3 (1,2)
Amnesie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Apoplektischer Insult (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Hirnödem (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Hirnschädigung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Ischämischer Schlaganfall (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	1 (0,4)
Ischämischer Zerebralinfarkt (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Ischialgie (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Kognitive Störung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Kopfschmerz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	7 (0,5)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0
Lethargie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
Radikulopathie der Lendenwirbel (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Rupturiertes zerebrales Aneurysma (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Schwindelgefühl (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	5 (0,7)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Somnolenz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Stenose der Arteria carotis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Synkope (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
Oherschmerzen (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Tinnitus (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Gefäßerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Hämatom (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Hypertonie (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Hypotonie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	9 (0,6)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)
Adenokarzinom des Kolons (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Blasenkrebs (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Brustkrebs (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Gallenblasenkarzinom (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Neubildung der Blase (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Neubildung der Lunge bösartig (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Neubildung des Kolons (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Neuroendokriner Lungentumor (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Nierenkrebs (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Oropharyngealkarzinom (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Pankreaskarzinom (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Prostatakarzinom (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Squamöses Zellkarzinom der Lunge metastatisch (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Herzerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	15 (1,0)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	5 (1,9)
Akuter Myokardinfarkt (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)
Akutes Koronarsyndrom (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Angina pectoris (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)
Angina pectoris instabil (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Arteriosklerose der Koronararterie (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Bradykardie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Dilatation des linken Ventrikels (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Herzinsuffizienz (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Herzinsuffizienz chronisch (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Herzstillstand (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	2 (0,8)
Kammerflimmern (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Koronare Herzerkrankung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Myokardiale Ischämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Myokardinfarkt (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	5 (0,3)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	1 (0,4)
Tachykardie supraventrikulär (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Ventrikuläre Arrhythmie (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Vorhofflimmern (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	7 (0,5)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	0
Furunkel (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Harnwegsinfektion (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Infektion lokalisiert (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Nasopharyngitis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Oraler Herpes (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Pneumonie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Postoperative Wundinfektion (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Rhinitis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Sepsis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Septischer Schock (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Tracheitis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Zystitis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Leberschmerzen (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Leberzirrhose (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	6 (0,4)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	0	257	2 (0,8)
Agitiertheit (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Depression (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Depressive Verstimmung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Halluzination (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Orientierungsstörung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Reizbarkeit (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Schlaflosigkeit (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Stimmungsänderung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	42 (2,8)	742	17 (2,3)
CLEAR WISDOM	522	15 (2,9)	257	2 (0,8)
Arthralgie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	2 (0,3)
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	0
Gelenksteife (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Gichtarthritis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Muskelermüdung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Muskelschwäche (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Muskelspasmen (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	8 (0,5)	742	3 (0,4)
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	0
Myalgie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	11 (1,5)
CLEAR WISDOM	522	5 (1,0)	257	2 (0,8)
Myositis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Osteoarthritis der Wirbelsäule (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Osteoarthrose (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Polymyalgie rheumatica (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Rückenschmerzen (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Schmerz in einer Extremität (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	5 (0,3)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	3 (0,2)	742	0
Wirbelsäulenschmerz (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	8 (0,5)	742	3 (0,4)
Appetit vermindert (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Diabetes mellitus Typ 2 (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Gicht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hyperglykämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0
Hyperkaliämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	1 (0,1)
Hypoglykämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	2 (0,3)
Hyponatriämie (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Untersuchungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	18 (1,2)	742	2 (0,3)
CLEAR WISDOM	522	9 (1,7)	257	2 (0,8)
Amylase erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Alaninaminotransferase erhöht (PT)				
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0
Aspartataminotransferase erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	0
Auswurfraction verkleinert (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Blutdruck anomal (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Blutdruck erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Blutkörperchensenkung erhöht (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Glukose im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Hämoglobin erniedrigt (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Harnsäure im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Hepatitis A Antikörper positiv (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Herzfrequenz unregelmäßig (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
International Normalised Ratio erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	0
Kalium im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Kalzium im Blut erhöht				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Kreatin im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Kreatinin im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Leberenzym anomal (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Leberenzym erhöht (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Leberfunktionstest anomal (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Leberfunktionstest erhöht (PT)				
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)
Lipase erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Prothrombinzeit anomal (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Transaminasen erhöht (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	1 (0,1)
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0
Bänderzerrung (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	0	742	1 (0,1)
Hirnprellung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Gasvergiftung (PT)				
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0
Skapulafraktur (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
Überdosis (PT)				
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0
MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.				

In der Studie CLEAR HARMONY führten sowohl in der Bempedoinsäure-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe UE der MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** am häufigsten zum Behandlungsabbruch (Bempedoinsäure: 2,8 %; Placebo: 2,3 %), darunter vorrangig Myalgie (Bempedoinsäure: 1,2 %; Placebo: 1,5 %).

In der CLEAR WISDOM waren in der Bempedoinsäure-Gruppe die häufigsten UE nach MedDRA-SOC, die zum Behandlungsabbruch führten, **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** (2,9 %), vorrangig das UE nach MedDRA-PT **Myalgie** (1,0 %), während in der Placebo-Gruppe am häufigsten UE der MedDRA-SOC **Herzerkrankungen** (1,9 %) den Behandlungsabbruch zur Folge hatten.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI)								
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	49 (3,3)	742	40 (5,4)	0,597 [0,390; 0,914]	0,611 [0,407; 0,917]	-0,021 [-0,040; -0,002]	0,0175
CLEAR WISDOM	522	36 (6,9)	257	19 (7,4)	0,916 [0,513; 1,633]	0,922 [0,540; 1,572]	-0,006 [-0,044; 0,033]	0,7670
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	49 (3,3)	742	38 (5,1)	0,630 [0,409; 0,969]	0,642 [0,426; 0,970]	-0,018 [-0,036; 0,000]	0,0364
CLEAR WISDOM	522	34 (6,5)	257	19 (7,4)	0,861 [0,480; 1,544]	0,871 [0,507; 1,494]	-0,010 [-0,048; 0,029]	0,6169
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	2 (0,3)	0,100 [0,005; 2,084]	0,100 [0,005; 2,086]	-0,003 [-0,006; 0,001]	0,0457
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	0	1,470 [0,152; 14,207]	1,467 [0,153; 14,032]	0,004 [-0,001; 0,009]	0,3237
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	2 (0,3)	0,360 [0,040; 3,266]	0,361 [0,040; 3,263]	-0,002 [-0,006; 0,002]	0,2209
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gicht* (UESI)								
Gicht* – gesamt								
CLEAR WISDOM	522	11 (2,1)	257	2 (0,8)	2,709 [0,595; 12,329]	2,671 [0,596; 11,963]	0,013 [-0,003; 0,029]	0,1790

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Gicht* – nicht-schwer								
CLEAR WISDOM	522	10 (1,9)	257	2 (0,8)	2,465 [0,536; 11,339]	2,435 [0,538; 11,027]	0,011 [-0,005; 0,027]	0,2319
Gicht* – schwer								
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0	1,463 [0,059; 36,168]	1,461 [0,060; 35,610]	0,002 [-0,002; 0,006]	0,4862
Gicht* – schwerwiegend								
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatische Ereignisse (UESI)								
Hepatische Ereignisse – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	37 (2,5)	742	11 (1,5)	1,536 [0,774; 3,046]	1,518 [0,775; 2,973]	0,010 [-0,002; 0,022]	0,1202
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	4 (1,6)	1,694 [0,487; 5,895]	1,646 [0,488; 5,556]	0,012 [-0,008; 0,032]	0,3033
Hepatische Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	33 (2,2)	742	11 (1,5)	1,381 [0,690; 2,763]	1,369 [0,693; 2,705]	0,007 [-0,004; 0,019]	0,2336
CLEAR WISDOM	522	14 (2,7)	257	4 (1,6)	1,694 [0,487; 5,895]	1,646 [0,488; 5,556]	0,012 [-0,008; 0,032]	0,3033
Hepatische Ereignisse – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	0	2,375 [0,270; 20,934]	2,370 [0,270; 20,811]	0,003 [0,000; 0,005]	0,1573
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatische Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0	1,499 [0,061; 36,888]	1,498 [0,061; 36,677]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,4801
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hypoglykämie (UESI)								
Hypoglykämie – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	33 (2,2)	742	23 (3,1)	0,710 [0,413; 1,219]	0,716 [0,423; 1,212]	-0,009 [-0,023; 0,006]	0,2133
CLEAR WISDOM	522	7 (1,3)	257	2 (0,8)	0,777 [0,129; 4,678]	0,767 [0,132; 4,438]	0,006 [-0,009; 0,020]	0,4705
Hypoglykämie – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	33 (2,2)	742	23 (3,1)	0,710 [0,413; 1,219]	0,716 [0,423; 1,212]	-0,009 [-0,023; 0,006]	0,2133
CLEAR WISDOM	522	7 (1,3)	257	2 (0,8)	0,777 [0,129; 4,678]	0,767 [0,132; 4,438]	0,006 [-0,009; 0,020]	0,4705
Hypoglykämie – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatinkinase erhöht (UESI)								
Kreatinkinase erhöht – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	35 (2,4)	742	13 (1,8)	1,308 [0,692; 2,474]	1,300 [0,696; 2,427]	0,006 [-0,006; 0,018]	0,3515
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	3 (1,2)	0,627 [0,137; 2,861]	0,644 [0,147; 2,831]	-0,004 [-0,019; 0,011]	0,5714
Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	32 (2,2)	742	13 (1,8)	1,190 [0,623; 2,273]	1,186 [0,629; 2,236]	0,004 [-0,008; 0,016]	0,5206
CLEAR WISDOM	522	4 (0,8)	257	2 (0,8)	0,761 [0,147; 3,941]	0,776 [0,157; 3,848]	0,000 [-0,013; 0,013]	0,9791

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Kreatinkinase erhöht – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	3 (0,2)	742	0	1,968 [0,217; 17,845]	1,965 [0,218; 17,754]	0,002 [0,000; 0,004]	0,2207
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)	0,162 [0,007; 4,007]	0,164 [0,007; 3,988]	-0,004 [-0,012; 0,004]	0,1527
Kreatinkinase erhöht – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose (UESI)								
Metabolische Azidose – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0	1,508 [0,061; 37,101]	1,506 [0,062; 36,884]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,4789
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0	1,508 [0,061; 37,101]	1,506 [0,062; 36,884]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,4789
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Muskuläre Ereignisse (UESI)								
Muskuläre Ereignisse – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	195 (13,1)	742	75 (10,1)	1,341 [1,011; 1,780]	1,292 [1,005; 1,660]	0,030 [0,002; 0,058]	0,0401
CLEAR WISDOM	522	39 (7,5)	257	13 (5,1)	1,543 [0,786; 3,030]	1,480 [0,785; 2,791]	0,025 [-0,010; 0,060]	0,1867
Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	186 (12,5)	742	72 (9,7)	1,327 [0,994; 1,771]	1,280 [0,989; 1,655]	0,028 [0,001; 0,055]	0,0508
CLEAR WISDOM	522	37 (7,1)	257	12 (4,7)	1,592 [0,790; 3,209]	1,525 [0,787; 2,956]	0,025 [-0,008; 0,059]	0,1731
Muskuläre Ereignisse – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	9 (0,6)	742	3 (0,4)	1,243 [0,296; 5,215]	1,240 [0,297; 5,172]	0,002 [-0,004; 0,008]	0,5401
CLEAR WISDOM	522	2 (0,4)	257	1 (0,4)	0,781 [0,095; 6,383]	0,781 [0,097; 6,312]	0,000 [-0,009; 0,009]	0,9838
Muskuläre Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0	1,499 [0,061; 36,888]	1,498 [0,061; 36,677]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,4801
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse (UESI)								
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	11 (0,7)	742	7 (0,9)	0,752 [0,294; 1,924]	0,755 [0,299; 1,904]	-0,002 [-0,010; 0,006]	0,6118
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	1 (0,4)	1,015 [0,130; 7,906]	1,014 [0,132; 7,807]	0,002 [-0,008; 0,012]	0,7408

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	11 (0,7)	742	7 (0,9)	0,752 [0,294; 1,924]	0,755 [0,299; 1,904]	-0,002 [-0,010; 0,006]	0,6118
CLEAR WISDOM	522	3 (0,6)	257	0	1,928 [0,212; 17,547]	1,921 [0,213; 17,288]	0,006 [-0,001; 0,012]	0,2260
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	0	742	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
CLEAR WISDOM	522	0	257	1 (0,4)	0,161 [0,007; 3,973]	0,162 [0,007; 3,957]	-0,004 [-0,012; 0,004]	0,1510
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	1 (0,1)	742	0	1,499 [0,061; 36,888]	1,498 [0,061; 36,677]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,4801
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Renale Ereignisse** (UESI)								
Renale Ereignisse** – gesamt								
CLEAR HARMONY	1487	60 (4,0)	742	10 (1,3)	3,072 [1,562; 6,043]	2,981 [1,535; 5,790]	0,027 [0,014; 0,040]	0,0006
CLEAR WISDOM	522	17 (3,3)	257	5 (1,9)	1,678 [0,611; 4,604]	1,654 [0,618; 4,430]	0,013 [-0,010; 0,036]	0,3104
Renale Ereignisse** – nicht-schwer								
CLEAR HARMONY	1487	56 (3,8)	742	8 (1,1)	3,597 [1,705; 7,588]	3,494 [1,674; 7,289]	0,027 [0,015; 0,039]	0,0003
CLEAR WISDOM	522	17 (3,3)	257	5 (1,9)	1,678 [0,611; 4,604]	1,654 [0,618; 4,430]	0,013 [-0,010; 0,036]	0,3104
Renale Ereignisse** – schwer								
CLEAR HARMONY	1487	4 (0,3)	742	2 (0,3)	0,804 [0,154; 4,182]	0,803 [0,155; 4,157]	0,000 [-0,005; 0,005]	0,9991
CLEAR WISDOM	522	0	257	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Renale Ereignisse** – schwerwiegend								
CLEAR HARMONY	1487	2 (0,1)	742	2 (0,3)	0,500 [0,070; 3,565]	0,501 [0,071; 3,545]	-0,001 [-0,006; 0,003]	0,4808
CLEAR WISDOM	522	1 (0,2)	257	0	1,477 [0,060; 36,547]	1,474 [0,061; 35,895]	0,002 [-0,002; 0,006]	0,4843

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; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.

² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.

³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

* Das UESI Gicht wurde in der CLEAR WISDOM separat betrachtet. In der CLEAR HARMONY wurde Gicht als MedDRA-PT Gicht unter dem UESI renale Ereignisse erfasst.

** Das UESI renale Ereignisse umfasst in der CLEAR HARMONY auch den MedDRA-PT Gicht, während in der CLEAR WISDOM der MedDRA-PT Gicht nicht als renales Ereignis, sondern als separates UESI Gicht erfasst wurde.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis). Nicht-schwere UESI umfassen Patienten, deren maximale Schwere des UESI mild oder moderat ist.

CLEAR HARMONY

In der Studie CLEAR HARMONY ereignete sich das UESI **Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)** in der Bempedoinsäure-Gruppe mit 3,3 % bei einem statistisch signifikant geringeren Anteil der Patienten als in der Placebo-Gruppe (5,4 %; $p = 0,0175$). Die OR beträgt 0,597 (95-%-KI: [0,390; 0,914]), das RR 0,611 (95-%-KI: [0,407; 0,917]). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand auch bei Betrachtung des nicht-schweren Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung), der bei 3,3 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und 5,1 % der Patienten der Placebogruppe auftrat (OR: 0,630 95-%-KI: [0,409; 0,969]); RR: 0,642 (95-%-KI: [0,426; 0,970]; $p = 0,0364$). Schwerer Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) ereignete sich nur in der Placebo-Gruppe (0,3 %; $p = 0,0457$). Die OR beträgt 0,100 (95-%-KI: [0,005; 2,084]), das RR 0,100 (95-%-KI: [0,005; 2,086]). Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Anteil der Patienten mit schwerwiegendem Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2209$).

Muskuläre Ereignisse traten in der CLEAR HARMONY in der Bempedoinsäure-Gruppe mit 13,1 % bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten als in der Placebo-Gruppe auf (10,1 %; $p = 0,0401$). Die OR beträgt 1,341 (95-%-KI: [1,011; 1,780]), das RR 1,292 (95-%-KI: [1,005; 1,660]). Bei separater Betrachtung der nicht-schweren, schweren und

schwerwiegenden muskulären Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (nicht-schwer: $p = 0,0508$; schwer: $p = 0,5401$; schwerwiegend: $p = 0,4801$).

In der CLEAR HARMONY ereigneten sich **renale Ereignisse** bei 4,0 % der Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 1,3 % der Patienten der Placebogruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0006$). Die OR beträgt 3,072 (95%-KI: [1,562; 6,043]), das RR 2,981 (95%-KI: [1,535; 5,790]). Auch bei alleiniger Betrachtung der **nicht-schweren renalen Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Anteil betroffener Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (3,8 % vs. 1,1 %; OR: 3,597 95%-KI: [1,705; 7,588]); RR: 3,494 (95%-KI: [1,674; 7,289]; $p = 0,0003$).

Für alle weiteren analysierten UESI bestand in der Studie CLEAR HARMONY kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

CLEAR WISDOM

In der Studie CLEAR WISDOM ergab sich für keines der betrachteten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)***Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien***

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu den Hauptkategorien für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Jegliche UE								
CLEAR SERENITY	234	150 (64,1)	111	63 (56,8)	1,361 [0,858; 2,158]	1,128 [0,934; 1,362]	0,074 [-0,037; 0,184]	0,1907
Milde UE								
CLEAR SERENITY	234	69 (29,5)	111	24 (21,6)	1,511 [0,886; 2,579]	1,360 [0,908; 2,039]	0,077 [-0,018; 0,173]	0,1283
Moderate UE								
CLEAR SERENITY	234	68 (29,1)	111	37 (33,3)	0,821 [0,505; 1,335]	0,874 [0,628; 1,215]	-0,042 [-0,147; 0,063]	0,4277
Schwere UE								
CLEAR SERENITY	234	13 (5,6)	111	2 (1,8)	2,554 [0,631; 10,331]	2,409 [0,634; 9,156]	0,038 [0,000; 0,076]	0,1040
Schwerwiegende UE								
CLEAR SERENITY	234	14 (6,0)	111	4 (3,6)	1,683 [0,536; 5,291]	1,641 [0,549; 4,903]	0,024 [-0,022; 0,070]	0,3413
UE mit Todesfolge								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE, die zum Behandlungsabbruch führten								
CLEAR SERENITY	234	43 (18,4)	111	13 (11,7)	1,696 [0,871; 3,303]	1,568 [0,880; 2,794]	0,067 [-0,011; 0,144]	0,1184
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY 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 Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. UE mit Todesfolge ereigneten sich in der Studie nicht.

Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der ergänzend dargestellten CLEAR SERENITY umfasst die Bempedoinsäure-Gruppe 234 Patienten und die Placebo-Gruppe 111 Patienten. Aufgrund der Studiengröße sind in den UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, auch UE mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm enthalten.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	24 (10,3)	111	12 (10,8)	0,937 [0,448; 1,960]	0,946 [0,489; 1,829]	-0,005 [-0,075; 0,065]	0,8880
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	16 (6,8)	111	9 (8,1)	0,775 [0,321; 1,871]	0,780 [0,344; 1,765]	-0,013 [-0,073; 0,048]	0,6726
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	13 (5,6)	111	3 (2,7)	2,111 [0,582; 7,654]	2,028 [0,589; 6,979]	0,029 [-0,013; 0,071]	0,2333

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	25 (10,7)	111	13 (11,7)	0,905 [0,444; 1,847]	0,917 [0,488; 1,721]	-0,010 [-0,081; 0,062]	0,7860
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	22 (9,4)	111	9 (8,1)	1,168 [0,518; 2,633]	1,153 [0,549; 2,423]	0,013 [-0,050; 0,075]	0,7045
Gefäßerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	13 (5,6)	111	6 (5,4)	0,992 [0,361; 2,724]	0,986 [0,382; 2,542]	0,001 [-0,050; 0,052]	0,9648
Hypertonie (PT)								
CLEAR SERENITY	234	10 (4,3)	111	2 (1,8)	2,311 [0,488; 10,940]	2,251 [0,492; 10,296]	0,025 [-0,011; 0,060]	0,2446
Herzerkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	10 (4,3)	111	2 (1,8)	1,113 [0,175; 7,066]	1,085 [0,176; 6,700]	0,025 [-0,011; 0,062]	0,2285
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	41 (17,5)	111	25 (22,5)	0,730 [0,418; 1,277]	0,777 [0,499; 1,211]	-0,050 [-0,142; 0,042]	0,2704
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	10 (4,3)	111	1 (0,9)	3,385 [0,600; 19,083]	3,277 [0,599; 17,923]	0,034 [0,002; 0,065]	0,0970
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	52 (22,2)	111	28 (25,2)	0,845 [0,499; 1,434]	0,878 [0,589; 1,310]	-0,030 [-0,127; 0,067]	0,5360

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Arthralgie (PT)								
CLEAR SERENITY	234	14 (6,0)	111	5 (4,5)	1,192 [0,402; 3,534]	1,167 [0,415; 3,280]	0,015 [-0,034; 0,064]	0,5728
Muskelspasmen (PT)								
CLEAR SERENITY	234	10 (4,3)	111	5 (4,5)	0,900 [0,286; 2,830]	0,897 [0,300; 2,688]	-0,002 [-0,049; 0,044]	0,9228
Myalgie (PT)								
CLEAR SERENITY	234	11 (4,7)	111	8 (7,2)	0,634 [0,248; 1,624]	0,652 [0,270; 1,574]	-0,025 [-0,080; 0,030]	0,3406
Schmerz in einer Extremität (PT)								
CLEAR SERENITY	234	13 (5,6)	111	4 (3,6)	1,527 [0,482; 4,841]	1,492 [0,495; 4,504]	0,019 [-0,026; 0,065]	0,4370
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	14 (6,0)	111	6 (5,4)	0,984 [0,344; 2,810]	0,959 [0,365; 2,516]	0,006 [-0,045; 0,058]	0,8125
Untersuchungen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	18 (7,7)	111	4 (3,6)	2,096 [0,679; 6,466]	2,003 [0,681; 5,891]	0,041 [-0,008; 0,089]	0,1493
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)								
SOC gesamt								
CLEAR SERENITY	234	10 (4,3)	111	3 (2,7)	1,397 [0,350; 5,567]	1,364 [0,358; 5,204]	0,016 [-0,024; 0,055]	0,4756
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY sind am häufigsten UE der MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen** (Bempedoinsäure: 22,2 %; Placebo: 25,2 %; $p = 0,5360$) aufgetreten. Für kein UE nach MedDRA-SOC und -PT, das bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
SOC: keine								
PT: keine								
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY sind keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und keine schweren UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten.

Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm sowie schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
SOC: keine								
PT: keine								
ARR, Absolute Risikoreduktion; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und /oder HeFH).								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY sind keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT mit mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm und keine schwerwiegenden UE nach MedDRA-SOC und -PT bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	6 (2,6)	111	3 (2,7)
Brustkorbbeschwerden (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Brustkorbschmerz (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Ermüdung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	2 (1,8)
Ödem (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0
Aspirationspneumonie (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Dyspnoe (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Brust schmerzempfindlich (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	0
Erythematöser Hautausschlag (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hautschmerzen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Petechien (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	1 (0,9)
Akute Nierenschädigung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Nierenversagen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	1 (0,9)
Bauch aufgetrieben (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Diarrhoe (PT)				
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0
Dyspepsie (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Häufige Darmentleerungen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Schmerzen Oberbauch (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	2 (1,8)
Ameisenlaufen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Kopfschmerz (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Parästhesie (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwindelgefühl (PT)				
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0
Gefäßerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	1 (0,9)
Hitzewallung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Periphere Venenerkrankung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Herzerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	4 (1,7)	111	0
Angina pectoris instabil (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Myokardinfarkt (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Palpitationen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Ventrikuläre Extrasystolen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	1 (0,9)
Escherichia-Sepsis (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Pyelonephritis durch Escherichia (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Staphylokokkeninfektion (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Leberfunktion anormal (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	0
Angst (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Orientierungsstörung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Verwirrtheitszustand (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	22 (9,4)	111	9 (8,1)
Arthralgie (PT)				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	1 (0,9)
Gelenkschwellung (PT)				
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)
Gliederbeschwerden (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Muskelschwäche (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Muskelspasmen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	6 (2,6)	111	0
Myalgie (PT)				
CLEAR SERENITY	234	8 (3,4)	111	7 (6,3)
Rückenschmerzen (PT)				
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0
Schmerz in einer Extremität (PT)				
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	0
Untersuchungen (SOC)				
SOC gesamt				
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0
Alaninaminotransferase erhöht (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
Aspartataminotransferase erhöht (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0

Studie	Bempedoinsäure		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)				
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0
MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.				

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY führten sowohl in der Bempedoinsäure-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe UE der MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** am häufigsten zum Behandlungsabbruch (Bempedoinsäure: 9,4 %; Placebo: 8,1 %), darunter vorrangig **Myalgie** (Bempedoinsäure: 3,4 %; Placebo: 6,3 %).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus der RCT CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI)								
Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	5 (4,5)	0,350 [0,061; 2,016]	0,360 [0,065; 1,994]	-0,023 [-0,066; 0,020]	0,2277
Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	5 (4,5)	0,350 [0,061; 2,016]	0,360 [0,065; 1,994]	-0,023 [-0,066; 0,020]	0,2277
Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Diabetes mellitus (Neuauftreten oder Verschlechterung) – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Hepatische Ereignisse (UESI)								
Hepatische Ereignisse – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	0	3,339 [0,170; 65,567]	3,283 [0,172; 62,667]	0,013 [-0,002; 0,027]	0,2352
Hepatische Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	3 (1,3)	111	0	3,339 [0,170; 65,567]	3,283 [0,172; 62,667]	0,013 [-0,002; 0,027]	0,2352
Hepatische Ereignisse – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatische Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie (UESI)								
Hypoglykämie – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypoglykämie – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatinkinase erhöht (UESI)								
Kreatinkinase erhöht – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	0	2,667 [0,305; 23,357]	2,622 [0,307; 22,421]	0,021 [0,003; 0,040]	0,1231
Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	5 (2,1)	111	0	2,667 [0,305; 23,357]	2,622 [0,307; 22,421]	0,021 [0,003; 0,040]	0,1231

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Kreatinkinase erhöht – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kreatinkinase erhöht – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose (UESI)								
Metabolische Azidose – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metabolische Azidose – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Muskuläre Ereignisse (UESI)								
Muskuläre Ereignisse – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	30 (12,8)	111	18 (16,2)	0,755 [0,400; 1,427]	0,788 [0,459; 1,354]	-0,034 [-0,115; 0,046]	0,3899
Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	29 (12,4)	111	18 (16,2)	0,727 [0,384; 1,378]	0,762 [0,442; 1,314]	-0,039 [-0,119; 0,042]	0,3303
Muskuläre Ereignisse – schwer								
CLEAR SERENITY	234	1 (0,4)	111	0	1,411 [0,057; 35,095]	1,407 [0,058; 34,090]	0,004 [-0,004; 0,013]	0,4952
Muskuläre Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Studie	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse (UESI)								
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0	2,368 [0,112; 50,017]	2,345 [0,114; 48,177]	0,008 [-0,003; 0,020]	0,3336
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	2 (0,9)	111	0	2,368 [0,112; 50,017]	2,345 [0,114; 48,177]	0,008 [-0,003; 0,020]	0,3336
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neurokognitive/ neurologische Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Renale Ereignisse (UESI)								
Renale Ereignisse – gesamt								
CLEAR SERENITY	234	7 (3,0)	111	2 (1,8)	1,679 [0,342; 8,247]	1,658 [0,349; 7,868]	0,012 [-0,021; 0,045]	0,5160
Renale Ereignisse – nicht-schwer								
CLEAR SERENITY	234	7 (3,0)	111	1 (0,9)	2,362 [0,400; 13,957]	2,317 [0,404; 13,296]	0,021 [-0,007; 0,049]	0,2297
Renale Ereignisse – schwer								
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)	0,160 [0,006; 4,014]	0,165 [0,007; 3,966]	-0,009 [-0,026; 0,009]	0,1527
Renale Ereignisse – schwerwiegend								
CLEAR SERENITY	234	0	111	1 (0,9)	0,160 [0,006; 4,014]	0,165 [0,007; 3,966]	-0,009 [-0,026; 0,009]	0,1527
ARR, Absolute Risikoreduktion; 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; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH). Nicht-schwere UESI umfassen Patienten, deren maximale Schwere des UESI mild oder moderat ist.								

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY ergab sich für keines der betrachteten UESI ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der betroffenen Patienten zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

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.

Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden mittels Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY umfasst eine von diesen beiden Studien abweichende Patientenpopulation und wurde deshalb nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen. Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Die Ergebnisse folgender Hauptkategorien werden berichtet:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31)
- Milde unerwünschte Ereignisse (Abbildung 4-32 und Abbildung 4-33)
- Moderate unerwünschte Ereignisse (Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Abbildung 4-36 und Abbildung 4-37)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39)
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43)

Jegliche UE unabhängig vom Schweregrad werden nur ergänzend dargestellt, da sie auch milde und moderate Veränderungen in nicht patientenrelevanten Laborparametern umfassen.

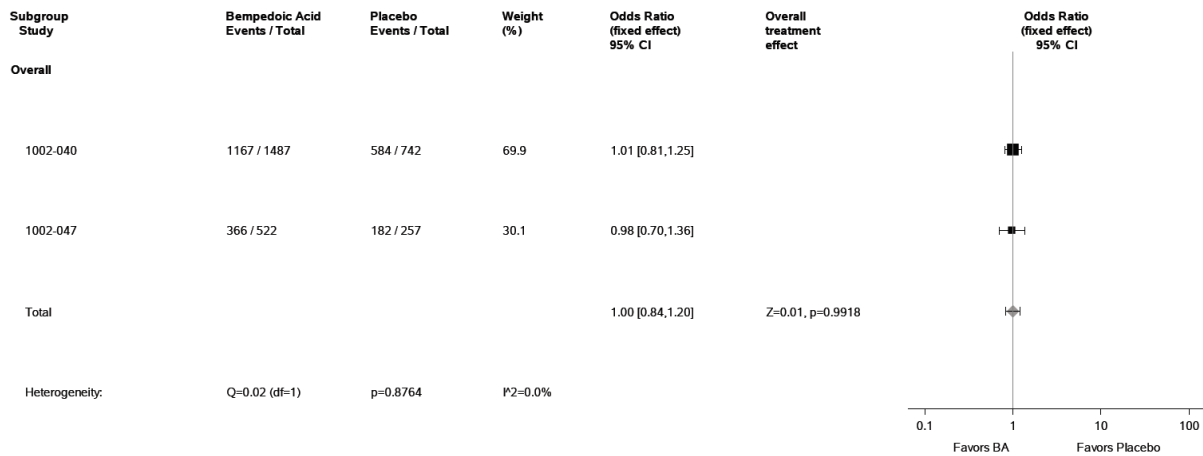


Abbildung 4-30: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „jegliche unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

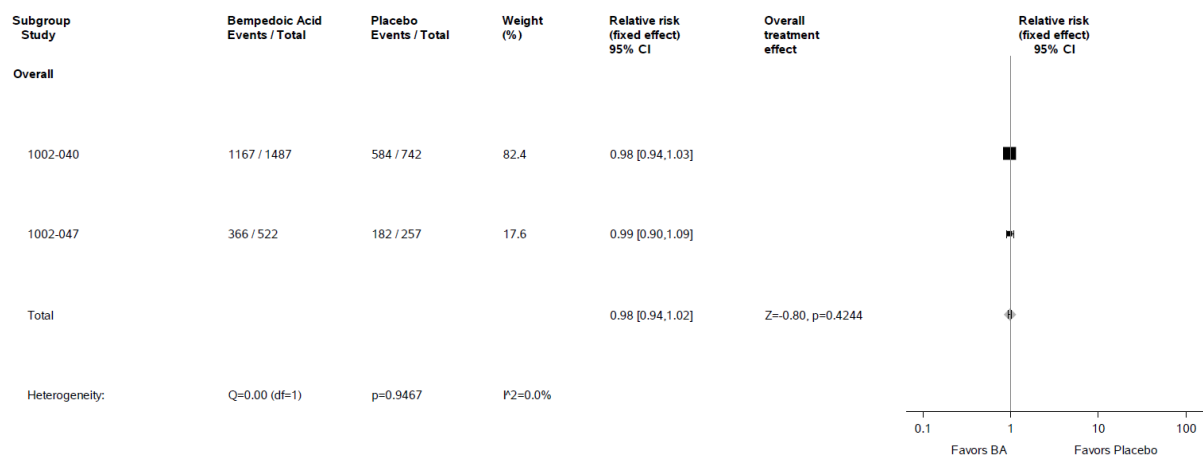


Abbildung 4-31: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „jegliche unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

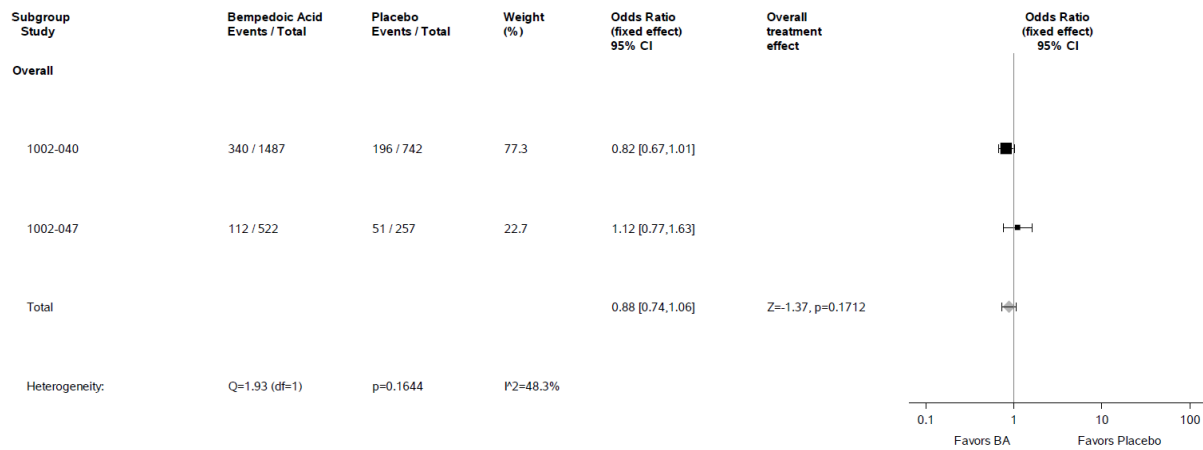


Abbildung 4-32: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „milde unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

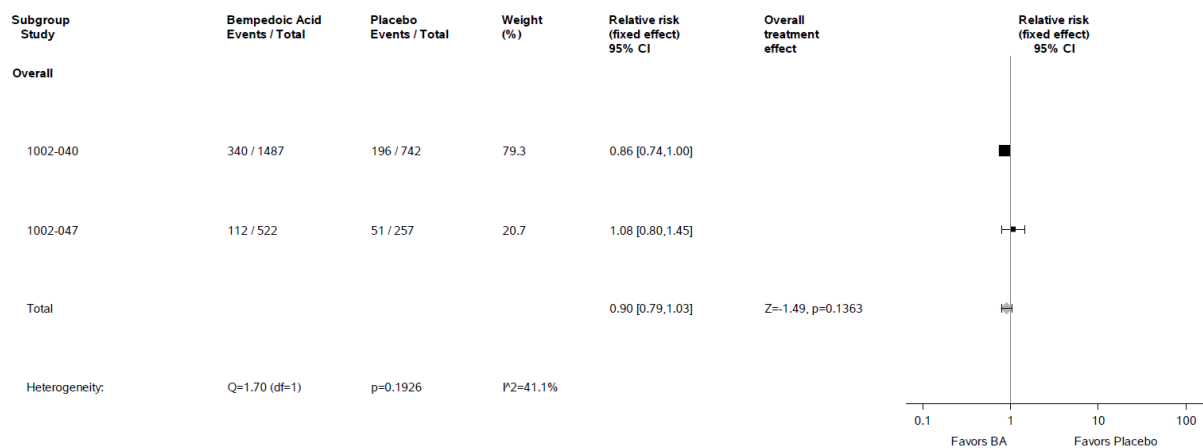


Abbildung 4-33: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „milde unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

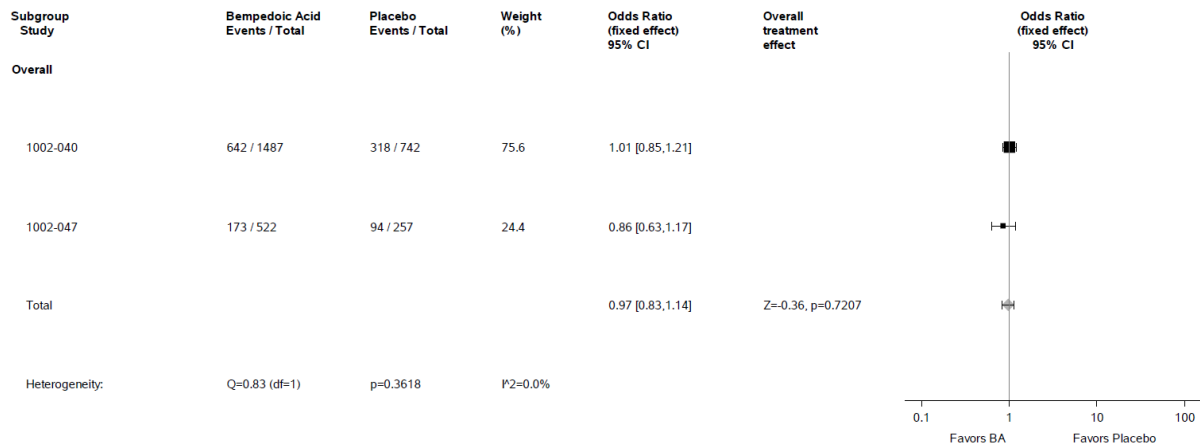


Abbildung 4-34: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „moderate unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

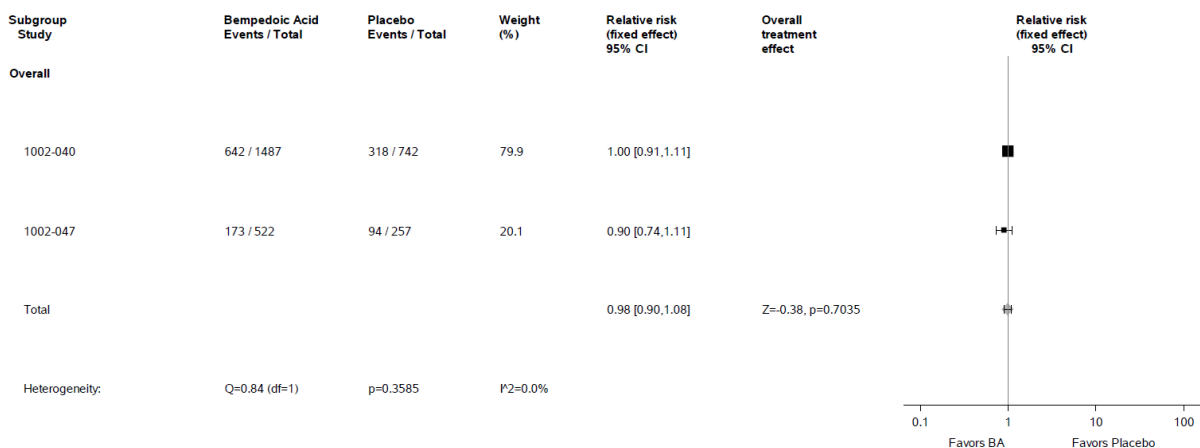


Abbildung 4-35: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „moderate unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

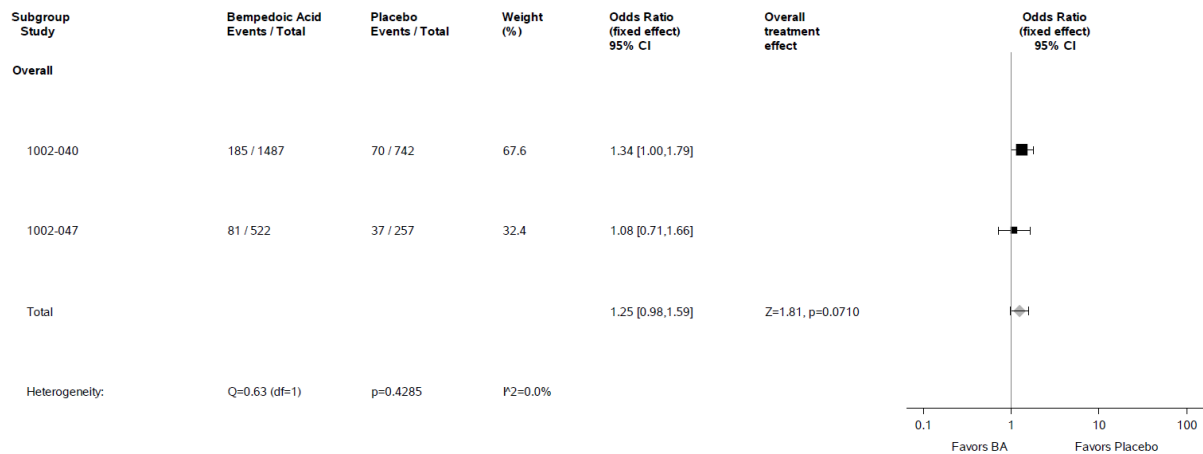


Abbildung 4-36: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „schwere unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

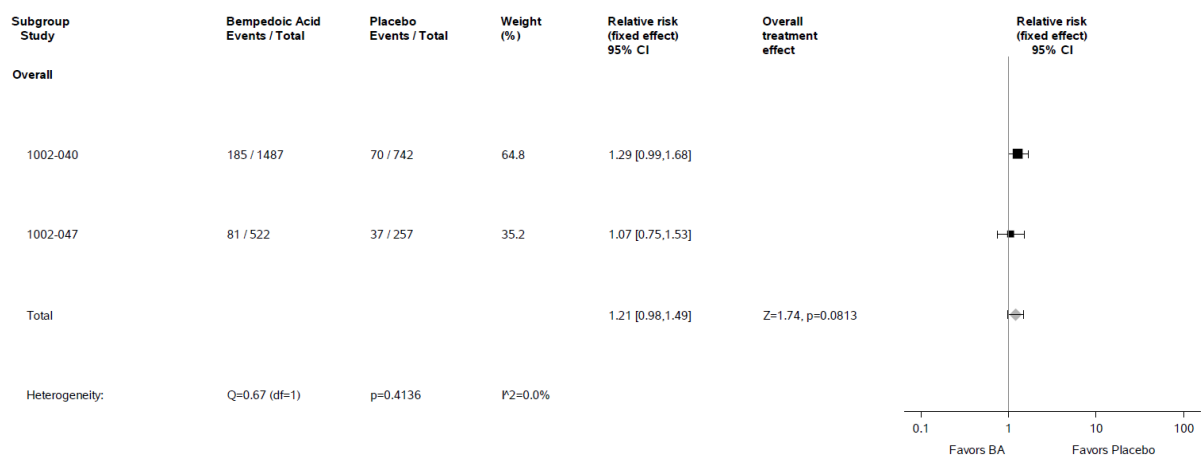


Abbildung 4-37: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „schwere unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

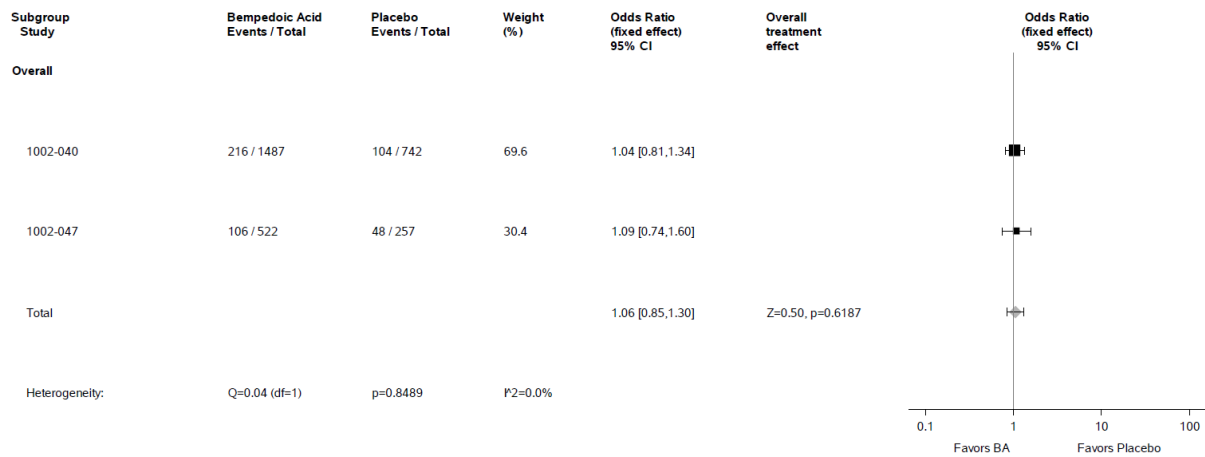


Abbildung 4-38: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

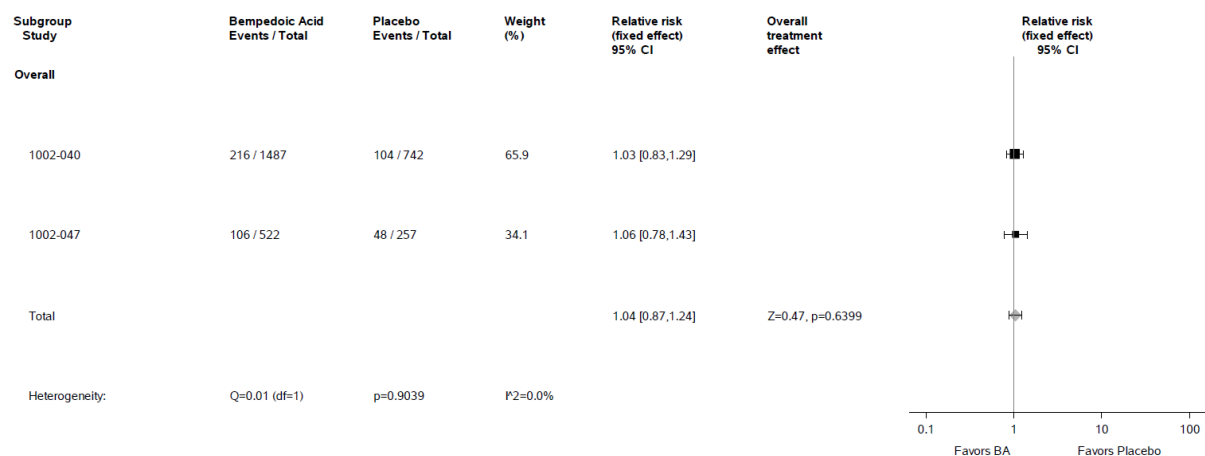


Abbildung 4-39: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

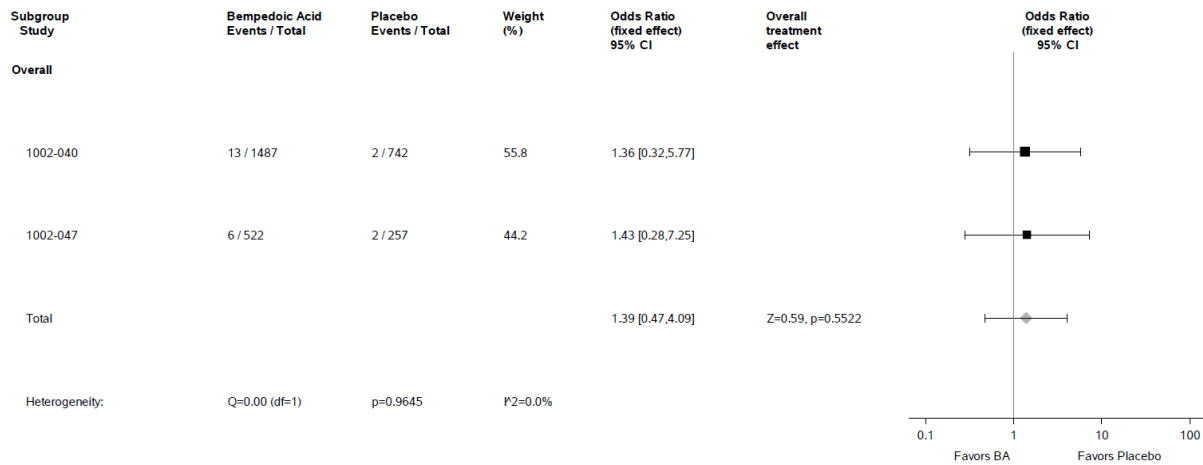


Abbildung 4-40: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

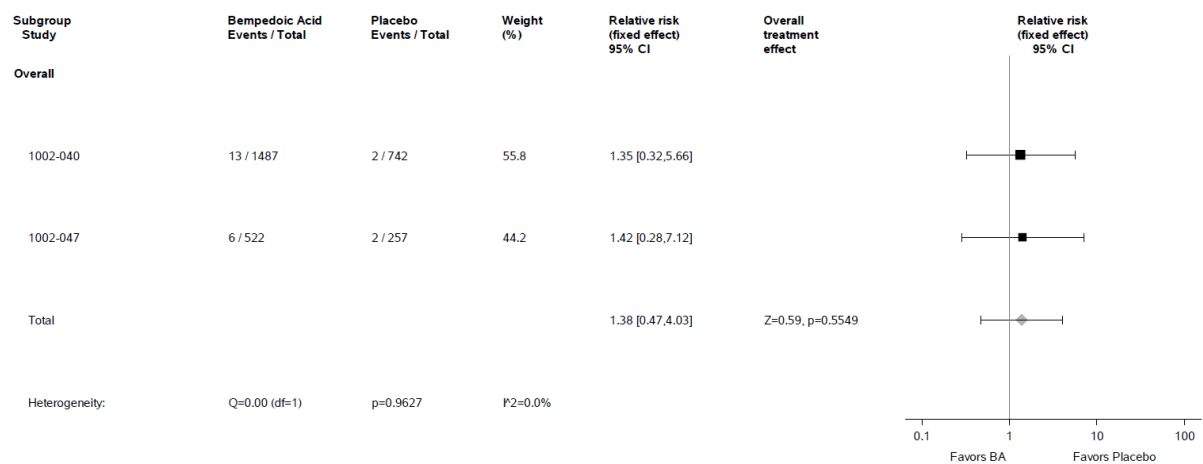


Abbildung 4-41: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

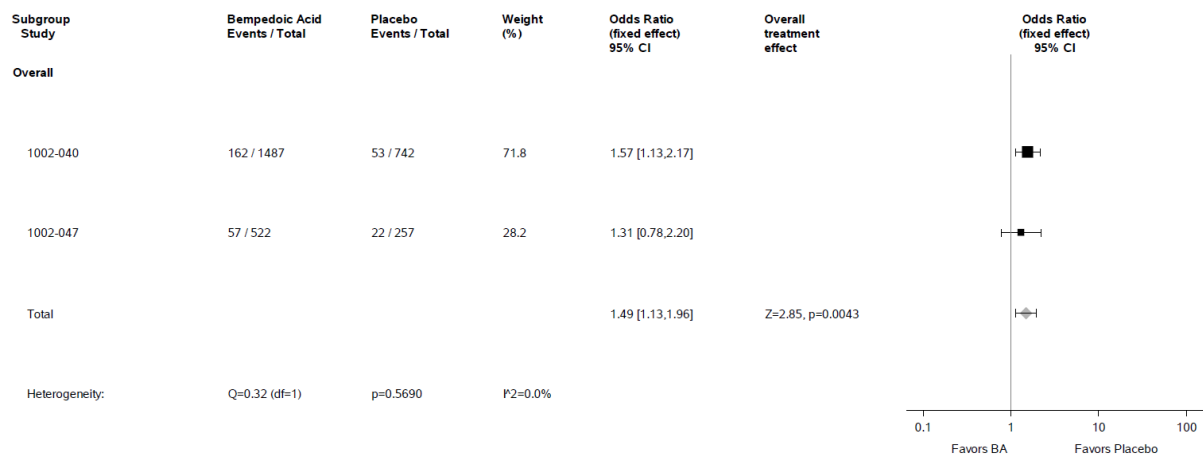


Abbildung 4-42: Meta-Analyse der OR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

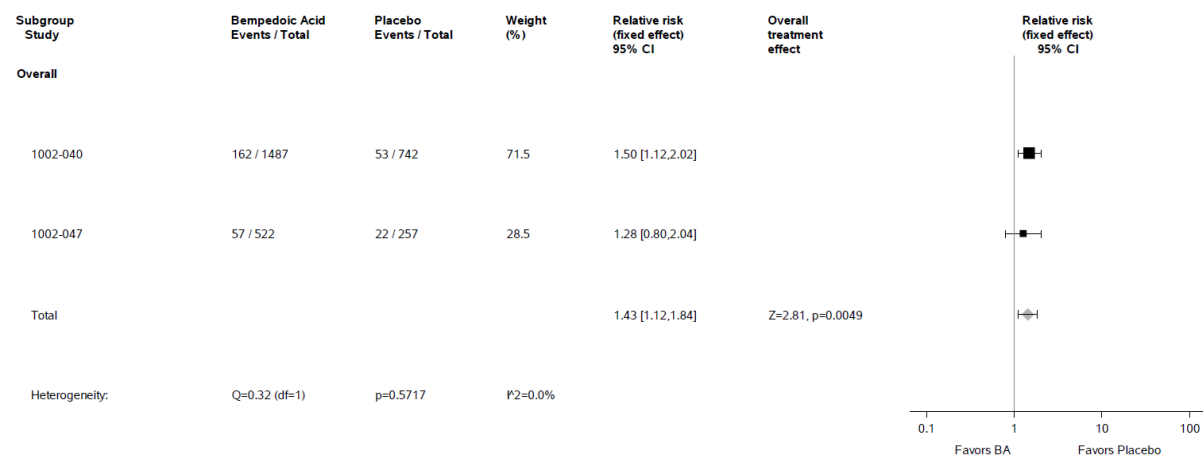


Abbildung 4-43: Meta-Analyse des RR für die Hauptkategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten“ des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschter Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ ergab sich für die Hauptkategorien jegliche UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE und UE mit Todesfolge jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Für die Hauptkategorie Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Abbildung 4-43) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der

Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0049$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,43 (95%-KI: [1,12; 1,84]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Meta-Analyse für folgende Operationalisierungen des Endpunktes „Sicherheit“ dargestellt:

- Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

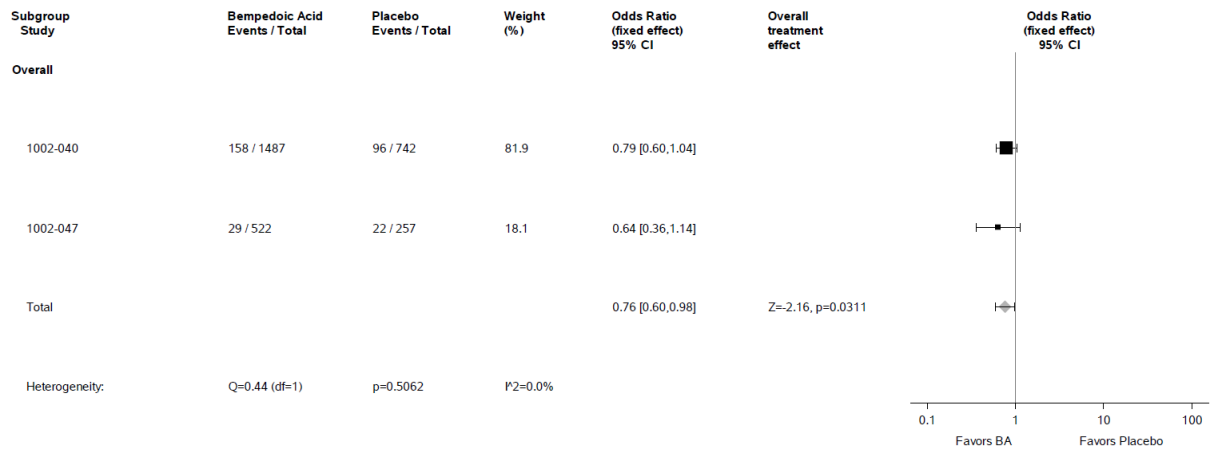


Abbildung 4-44: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

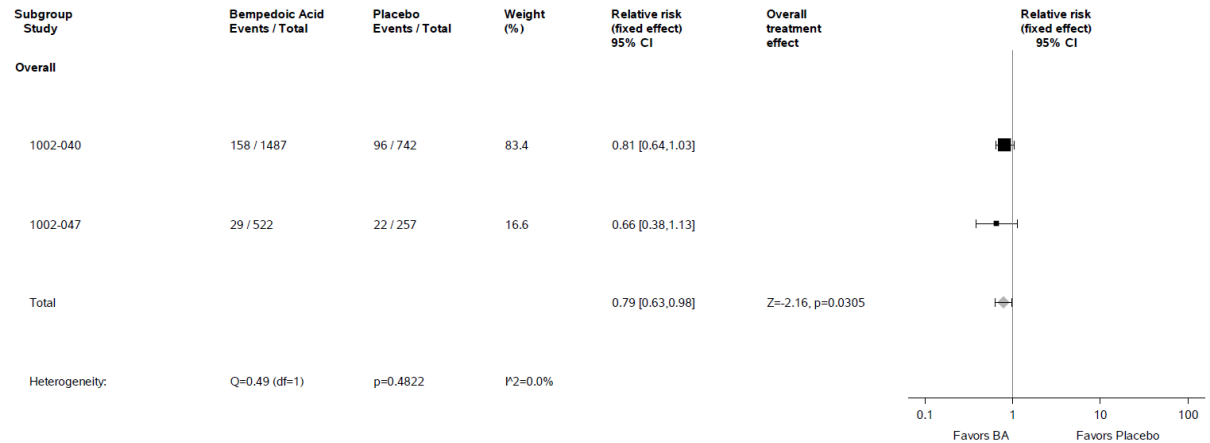


Abbildung 4-45: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

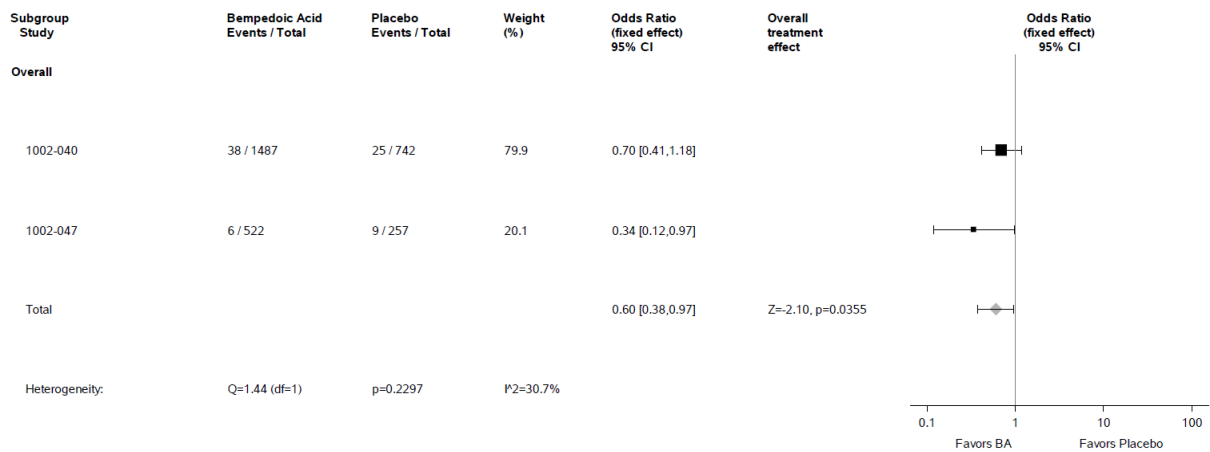


Abbildung 4-46: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

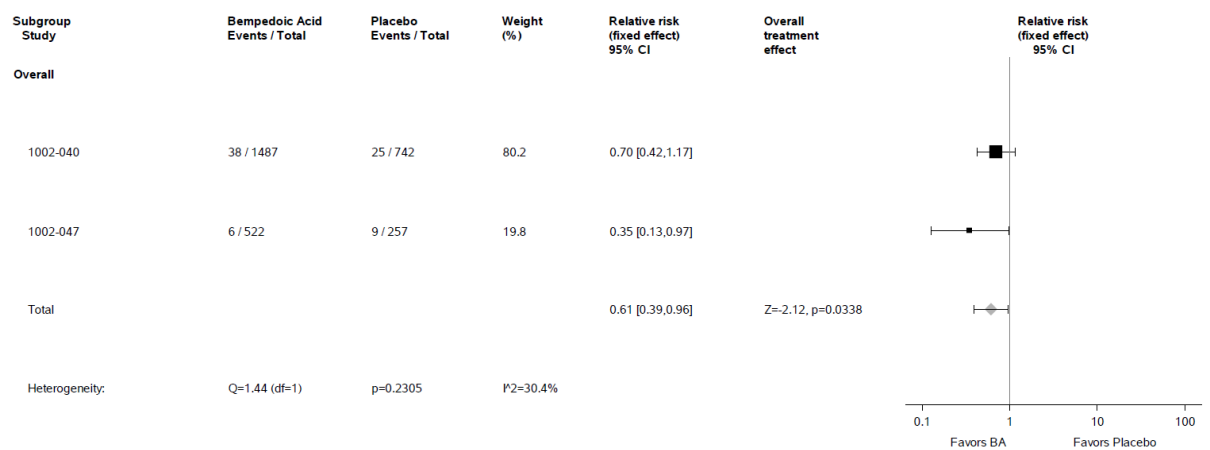


Abbildung 4-47: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

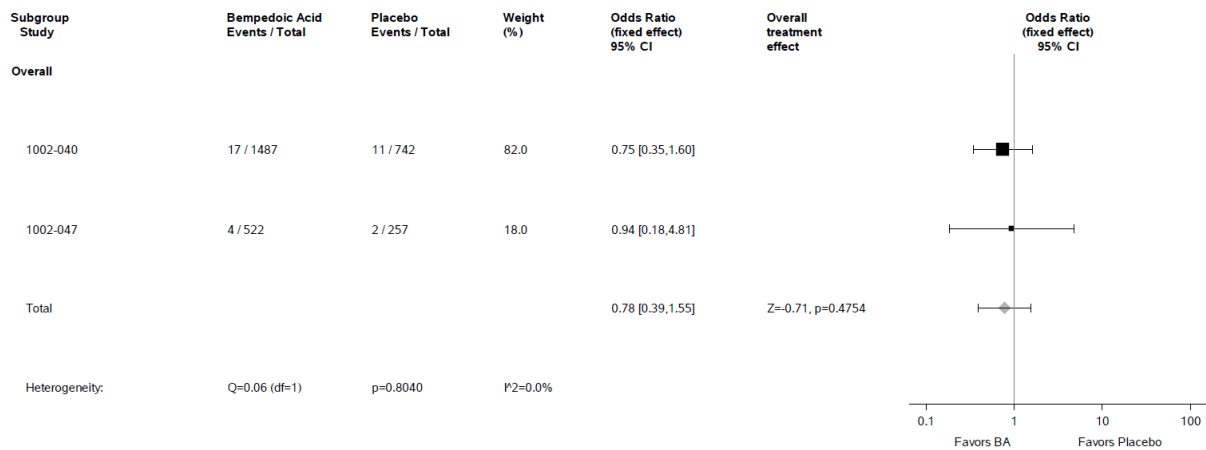


Abbildung 4-48: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ödem peripher“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

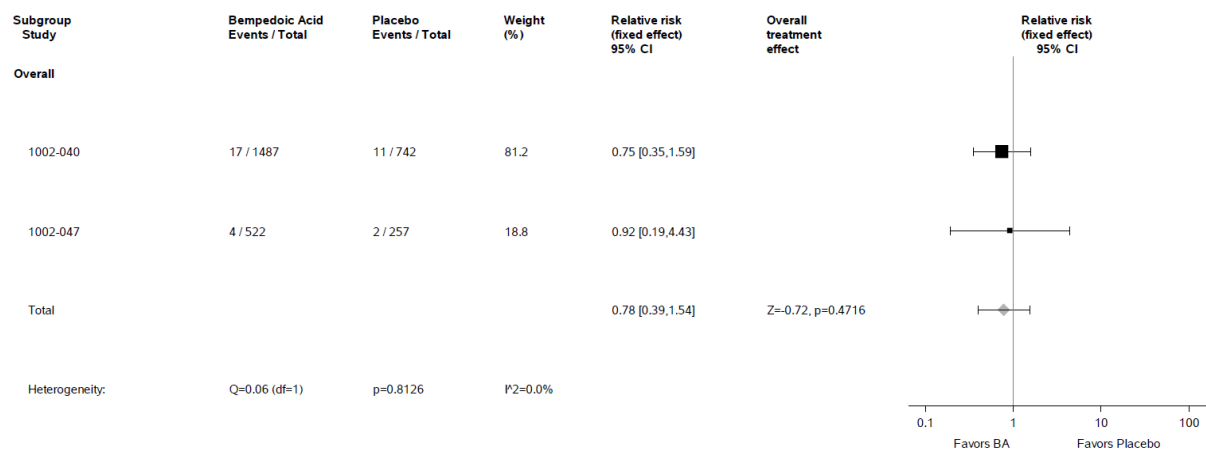


Abbildung 4-49: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ödem peripher“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

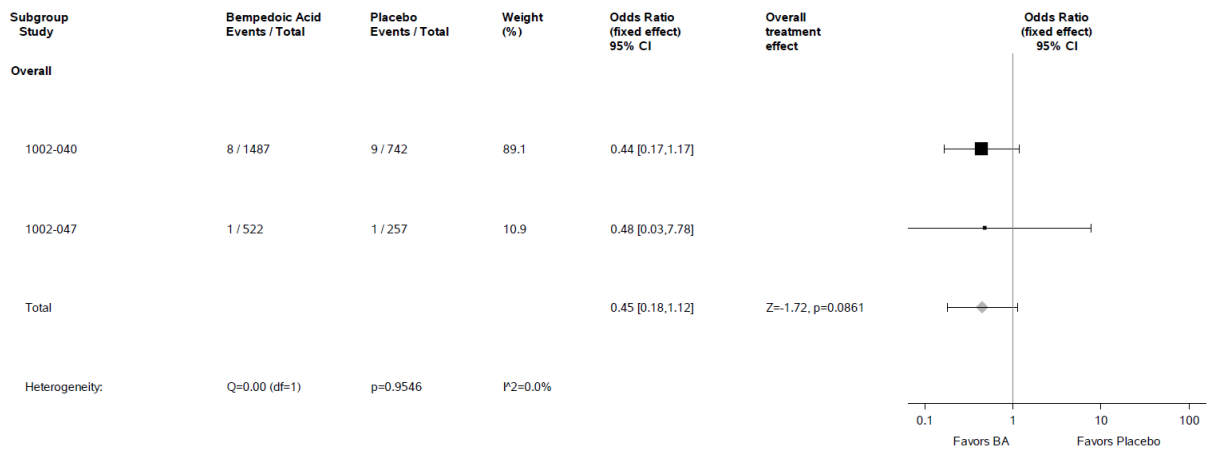


Abbildung 4-50: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere Schwellung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

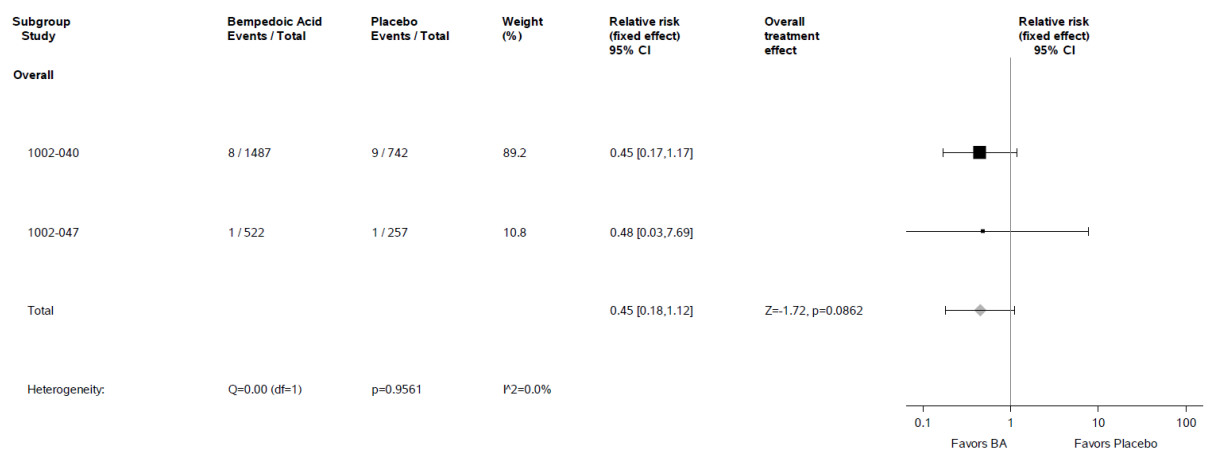


Abbildung 4-51: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere Schwellung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

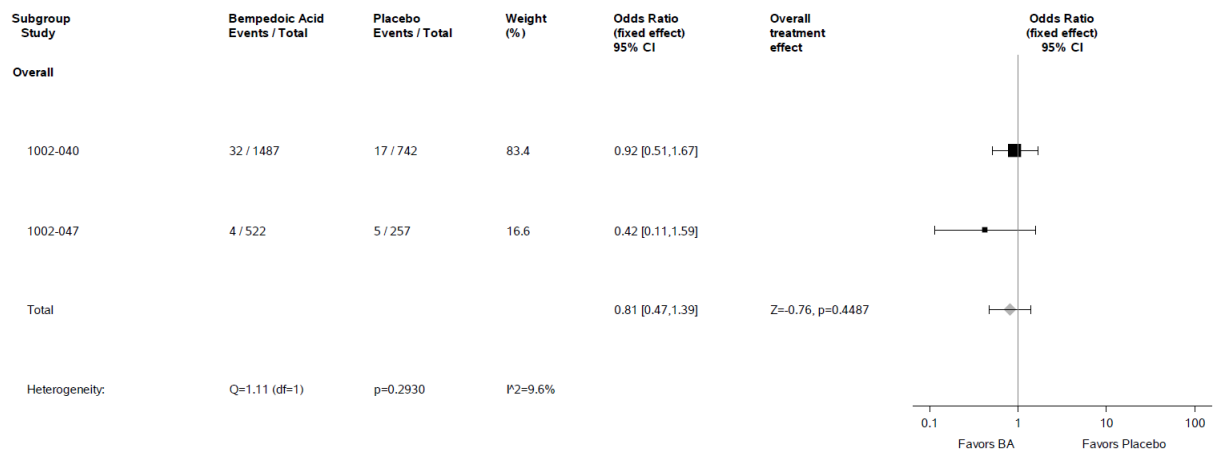


Abbildung 4-52: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

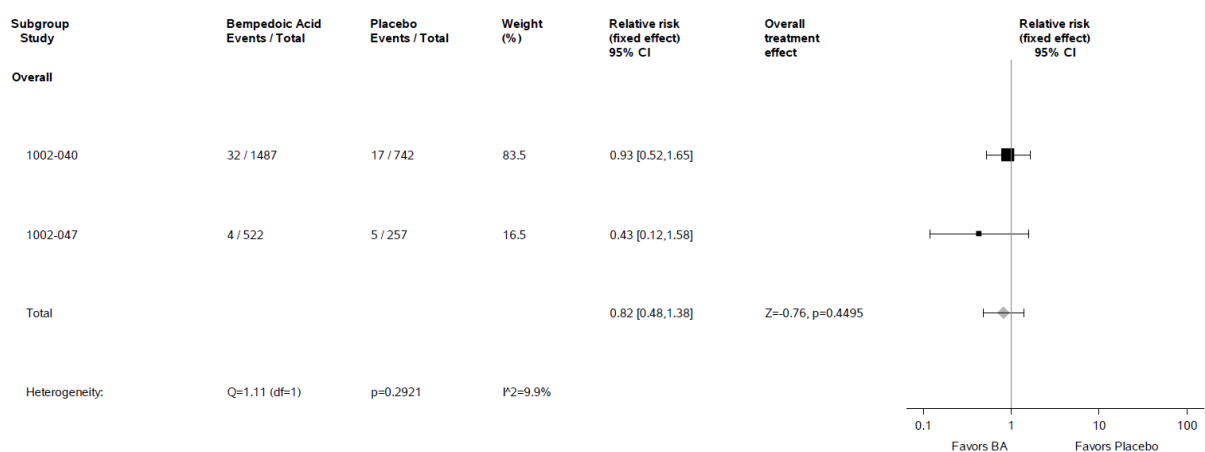


Abbildung 4-53: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für das UE nach MedDRA-SOC **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** (Abbildung 4-45) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0305$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,79 (95-%-KI: [0,63; 0,98]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe ergab sich innerhalb dieser MedDRA-SOC auch für das UE nach MedDRA-PT **Ermüdung** ($p = 0,0338$; Abbildung 4-47). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,61 (95-%-KI: [0,39;

0,96]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$). Bei den UE nach MedDRA-PT **Ödem peripher, periphere Schwellung** und **Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs** bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Augenerkrankungen

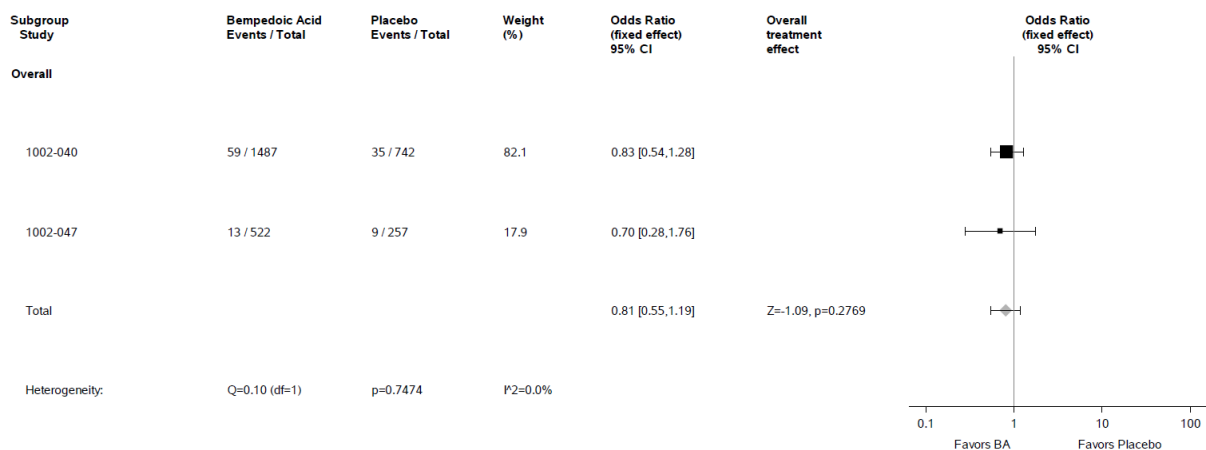


Abbildung 4-54: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Augenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

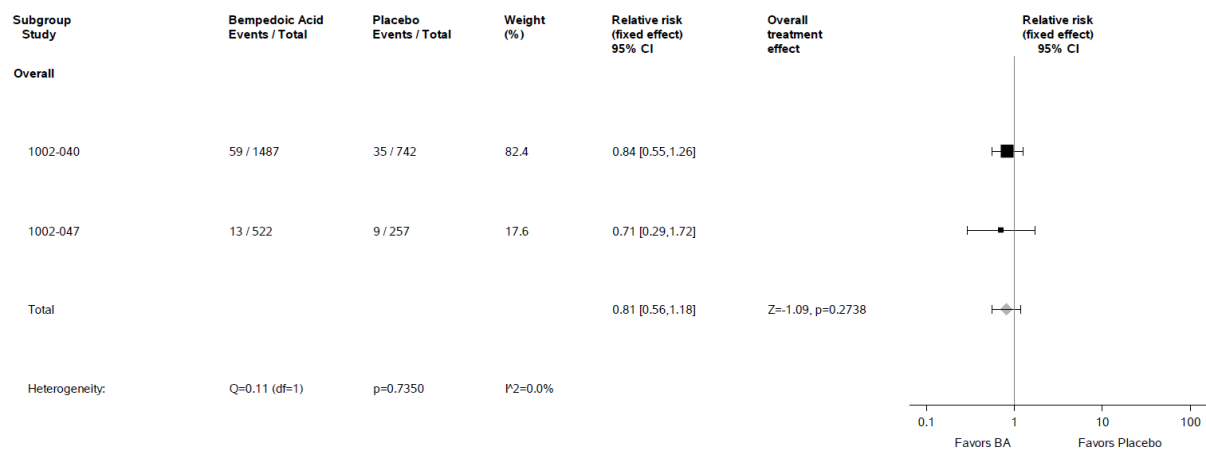


Abbildung 4-55: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Augenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

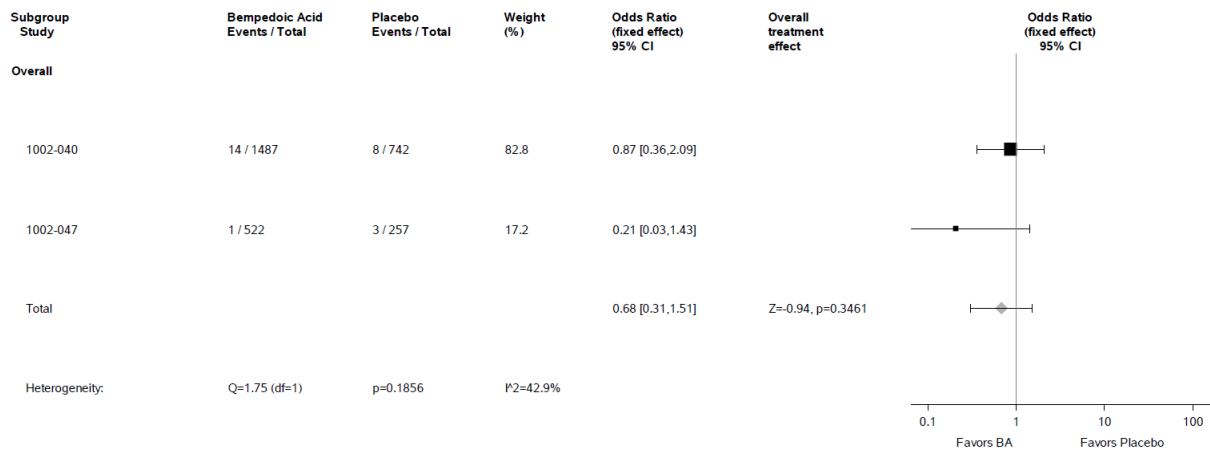


Abbildung 4-56: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Katarakt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

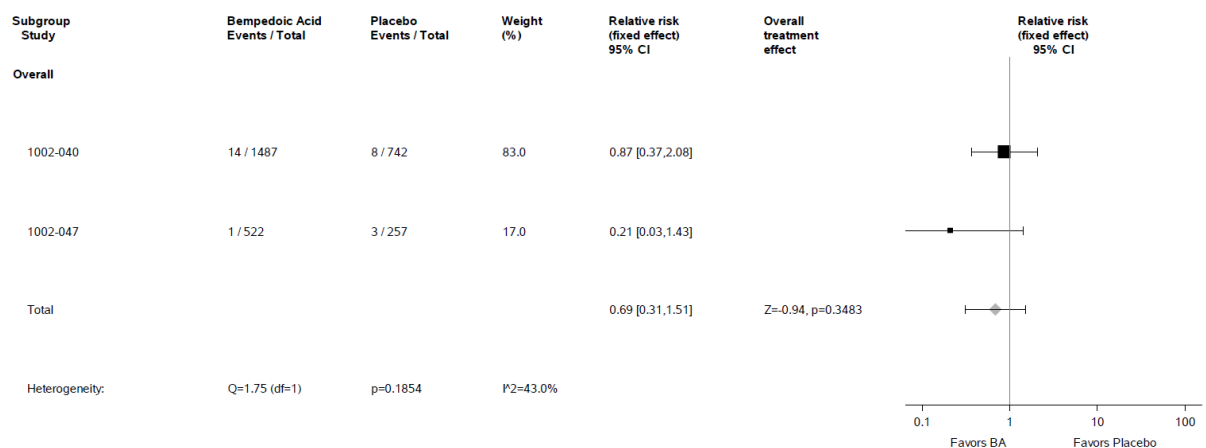


Abbildung 4-57: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Katarakt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Augenerkrankungen** ($p = 0,2738$) noch für das UE nach MedDRA-PT **Katarakt** ($p = 0,3483$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

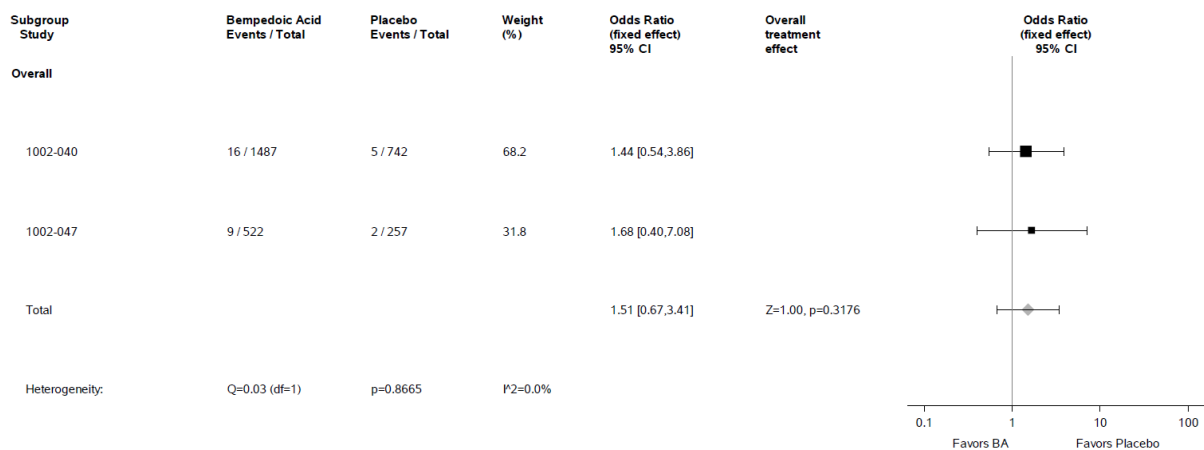
Endokrine Erkrankungen

Abbildung 4-58: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

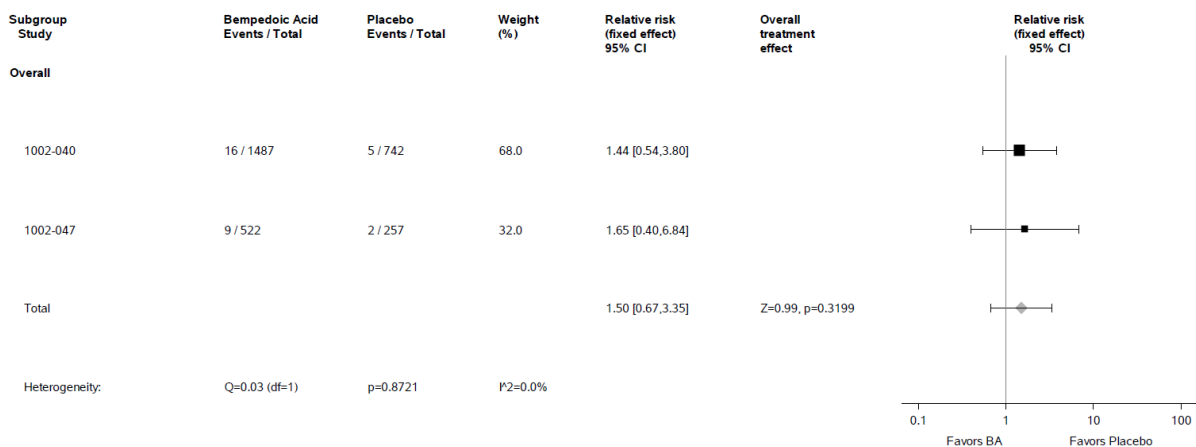


Abbildung 4-59: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für das UE nach MedDRA-SOC **Endokrine Erkrankungen** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,3199$). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

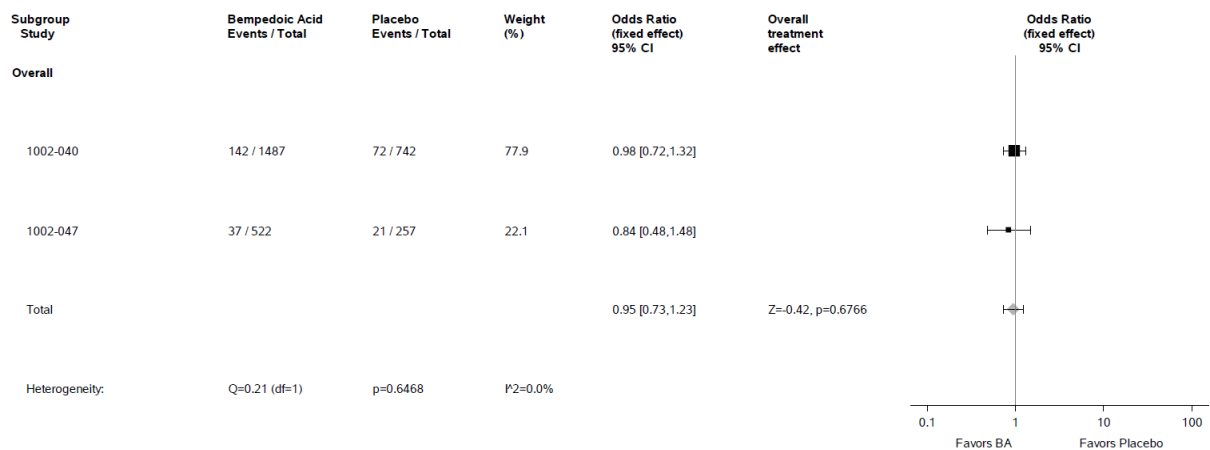


Abbildung 4-60: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

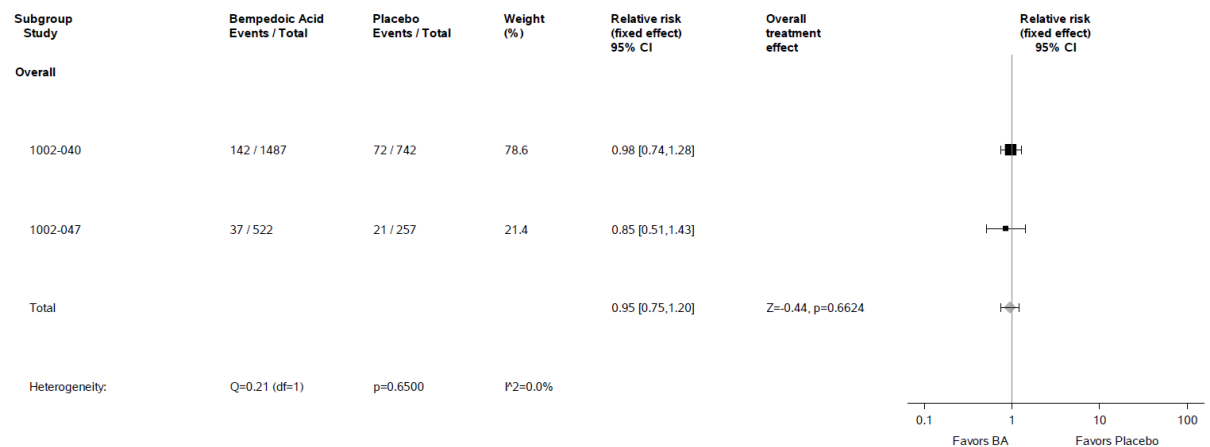


Abbildung 4-61: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

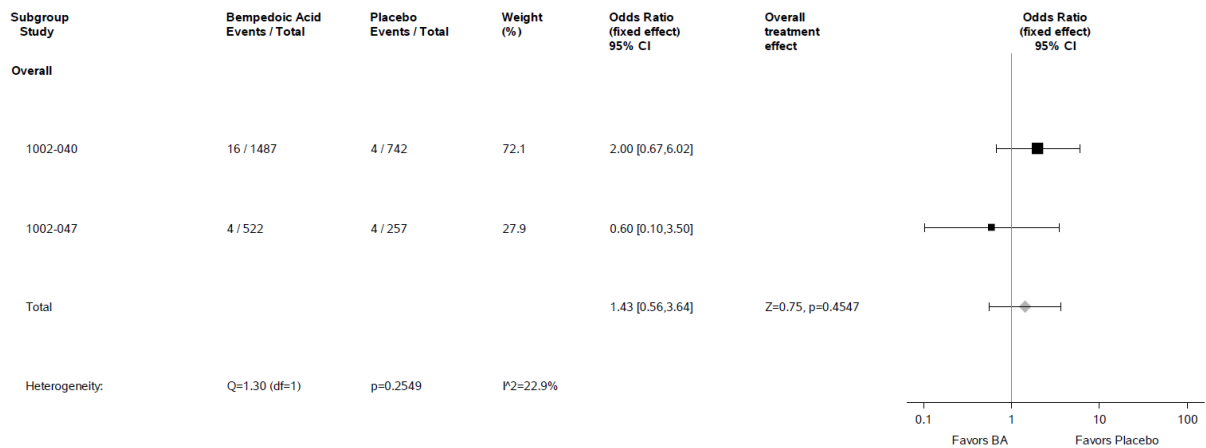


Abbildung 4-62: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

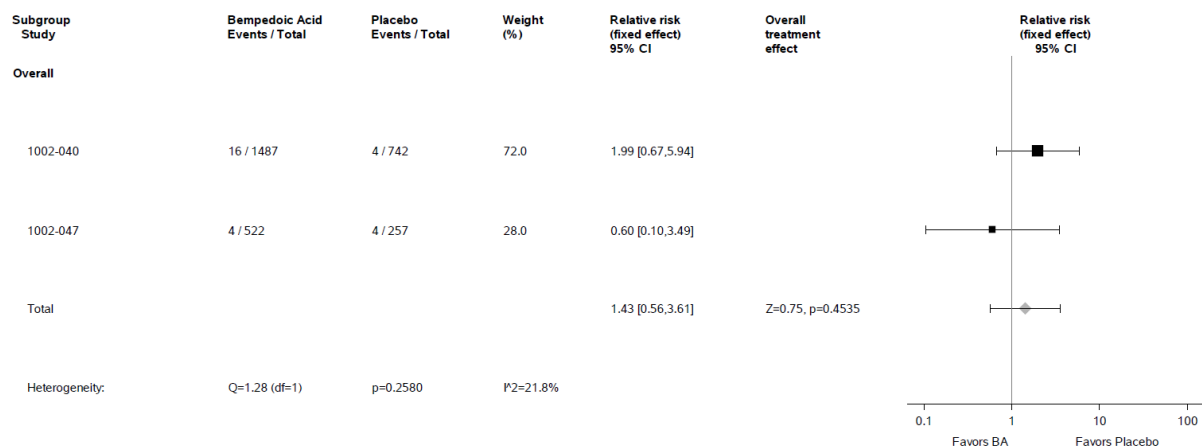


Abbildung 4-63: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

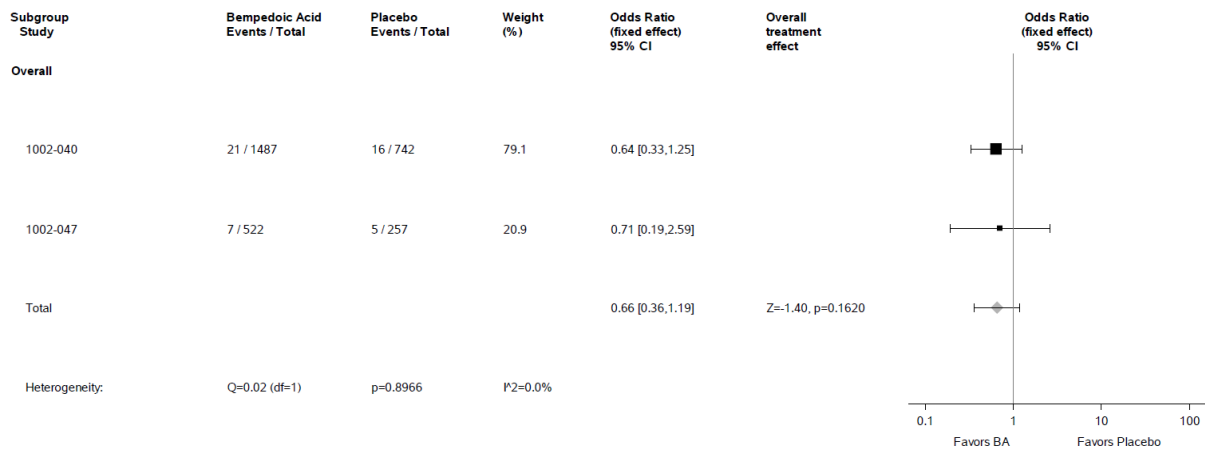


Abbildung 4-64: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspnoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

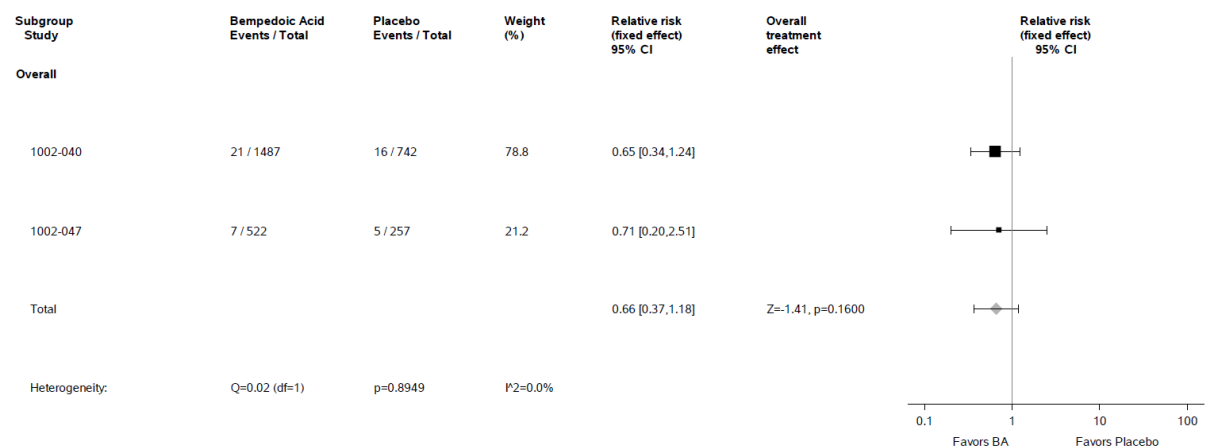


Abbildung 4-65: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspnoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

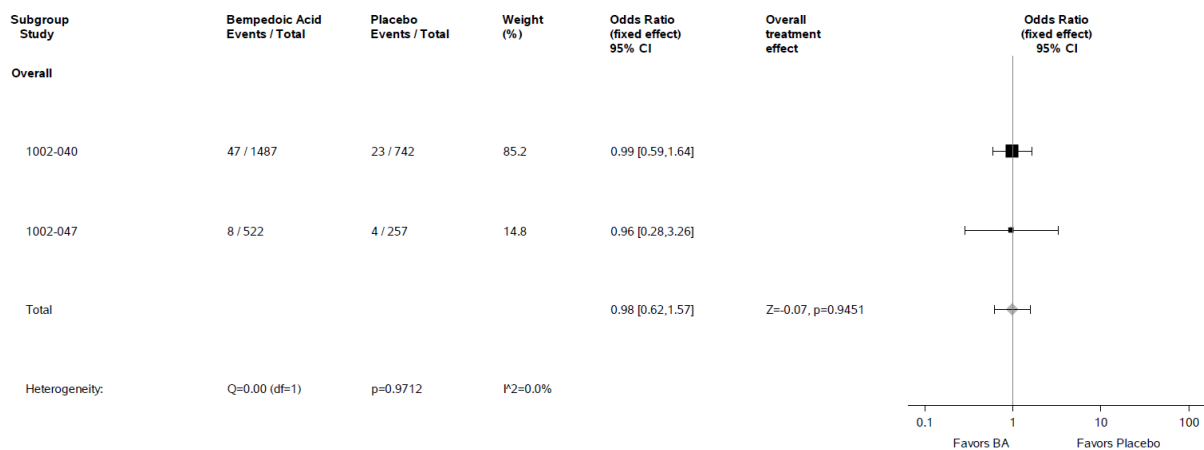


Abbildung 4-66: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Husten“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

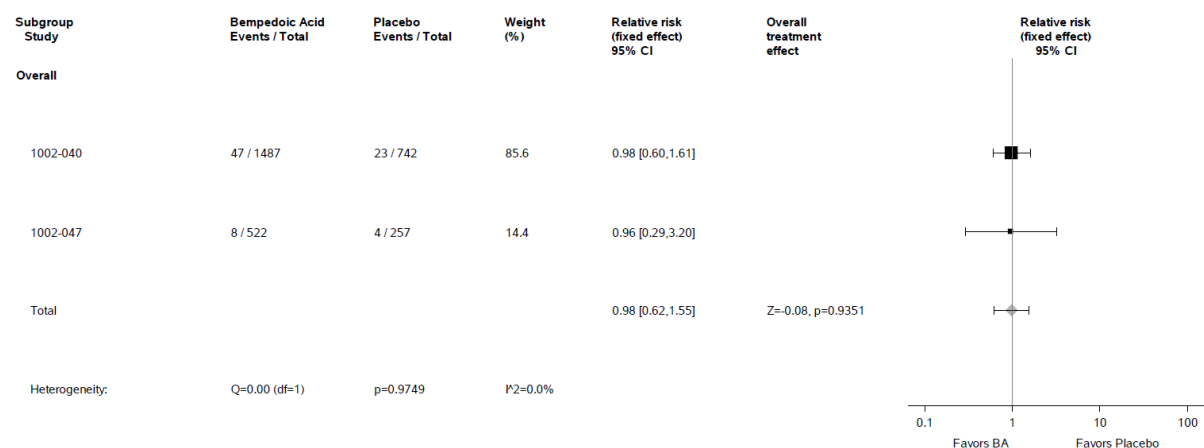


Abbildung 4-67: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Husten“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigten sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** ($p = 0,6624$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung** ($p = 0,4535$), **Dyspnoe** ($p = 0,1600$) und **Husten** ($p = 0,9351$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

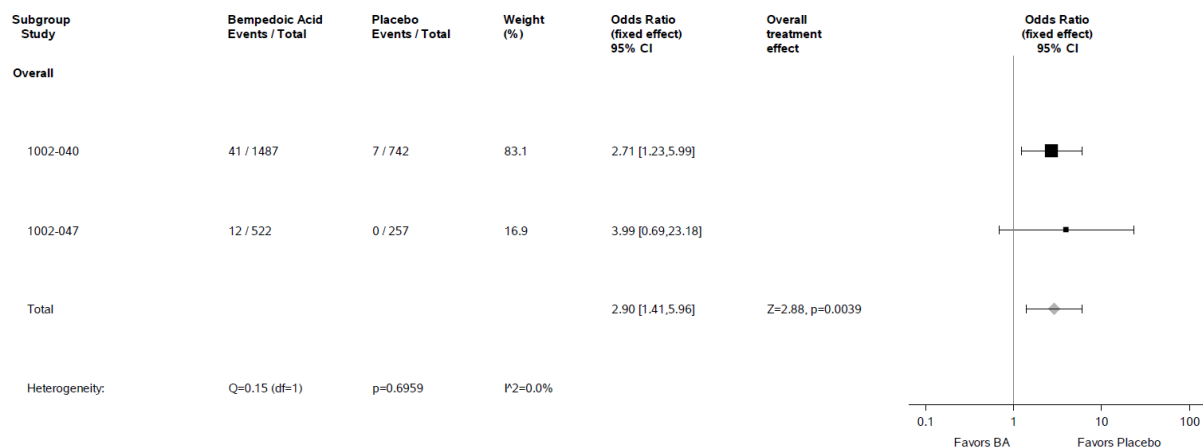
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Abbildung 4-68: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

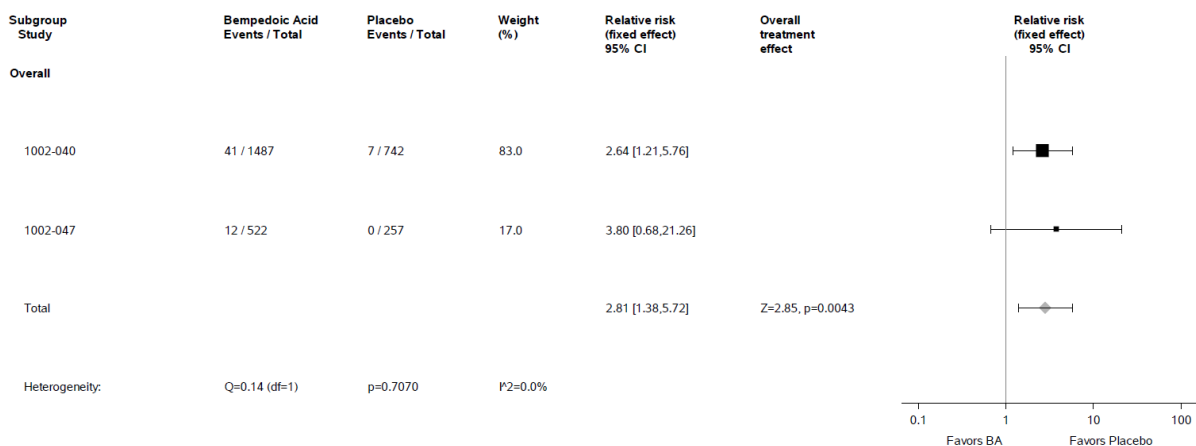


Abbildung 4-69: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** (Abbildung 4-69) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0043$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 2,81 (95-%-KI: [1,38; 5,72]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

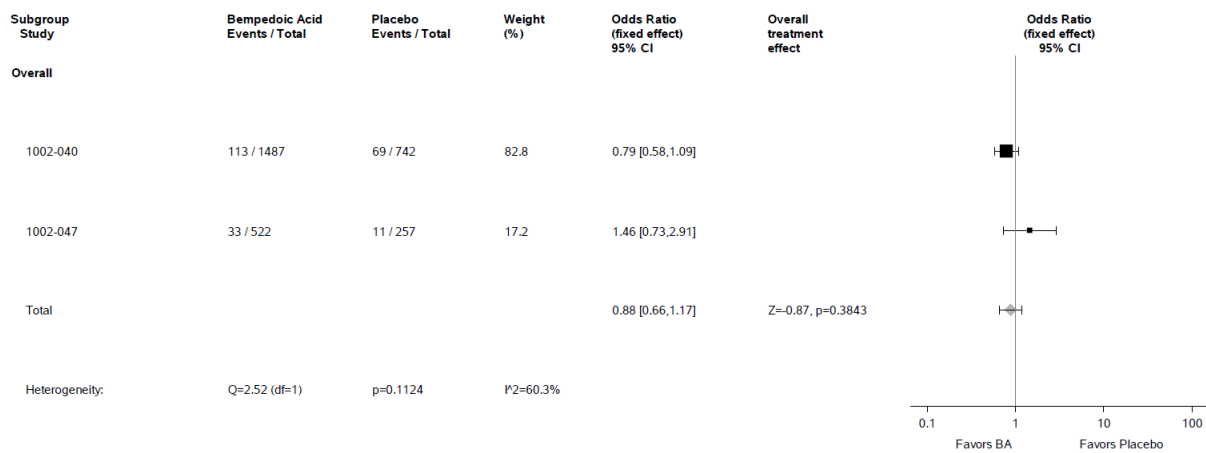


Abbildung 4-70: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

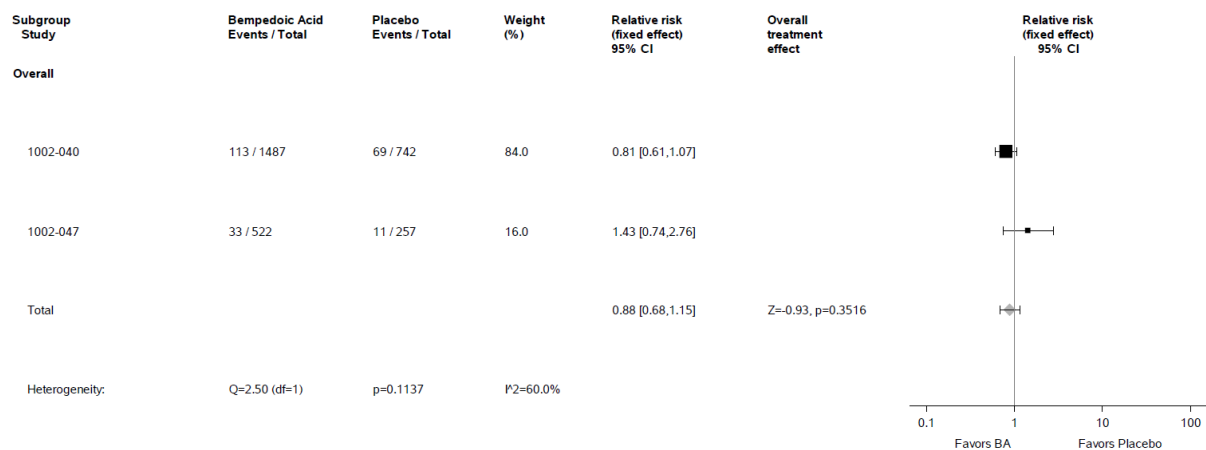


Abbildung 4-71: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

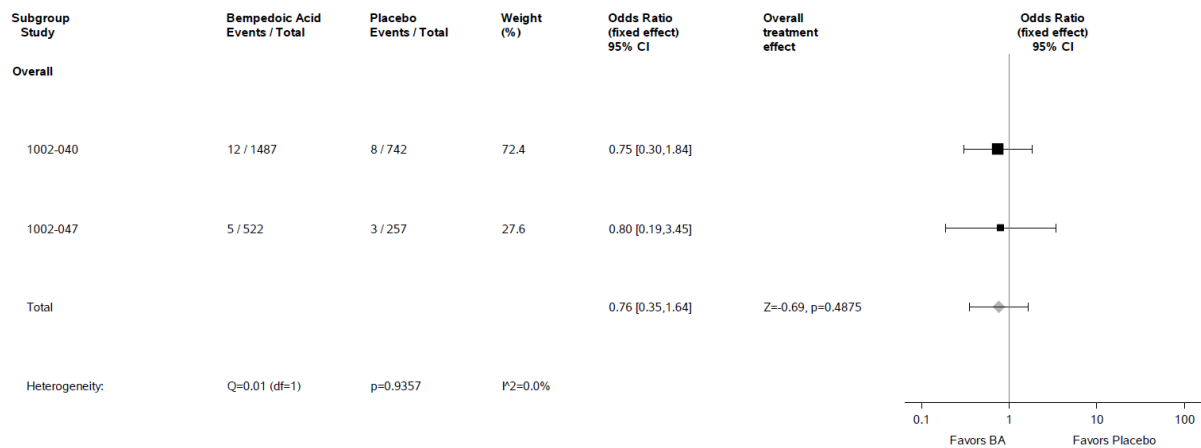


Abbildung 4-72: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ausschlag“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

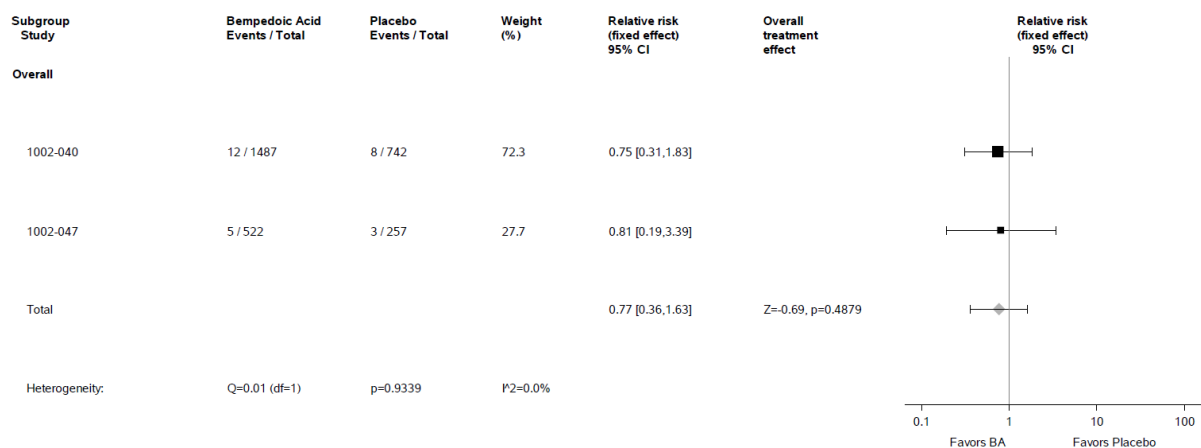


Abbildung 4-73: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ausschlag“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigten sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** ($p = 0,3516$) noch für das zugehörige UE nach MedDRA-PT **Ausschlag** ($p = 0,4879$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

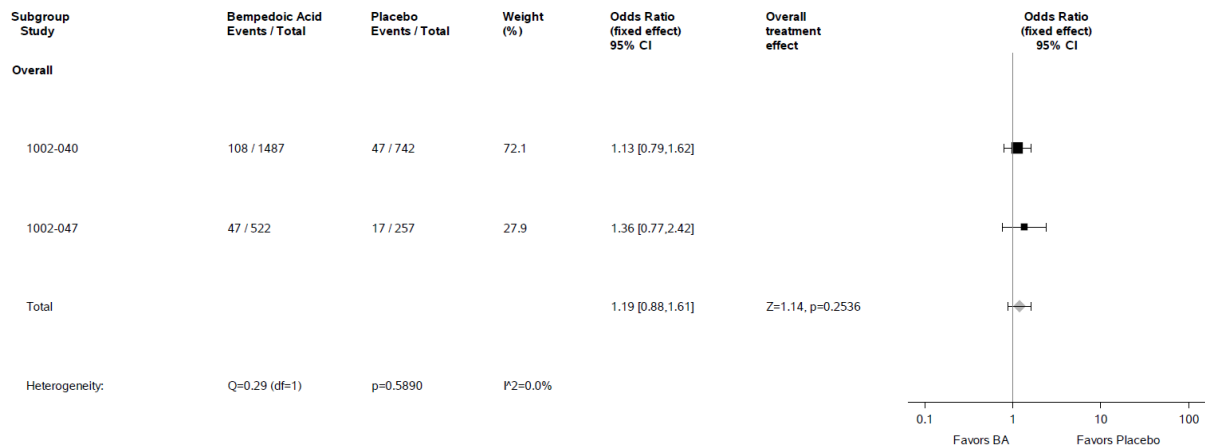


Abbildung 4-74: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

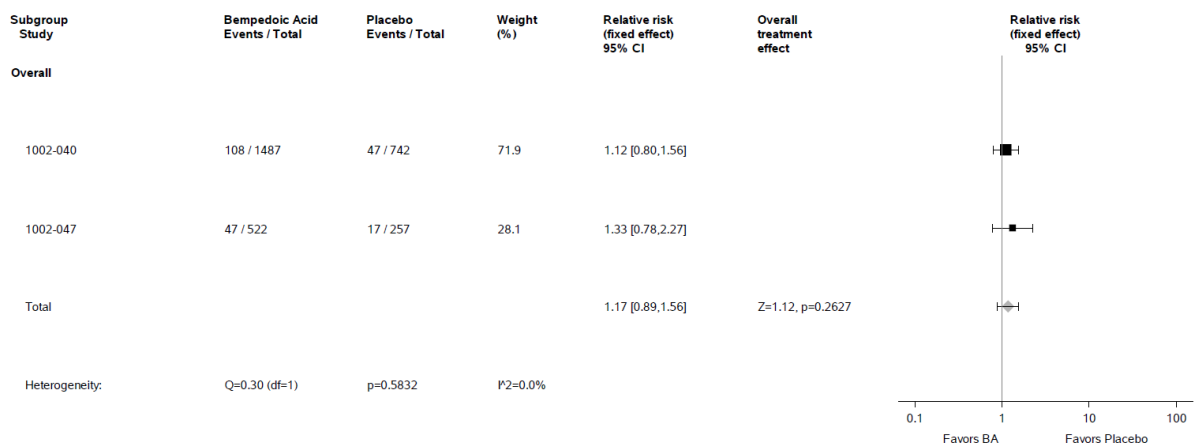


Abbildung 4-75: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

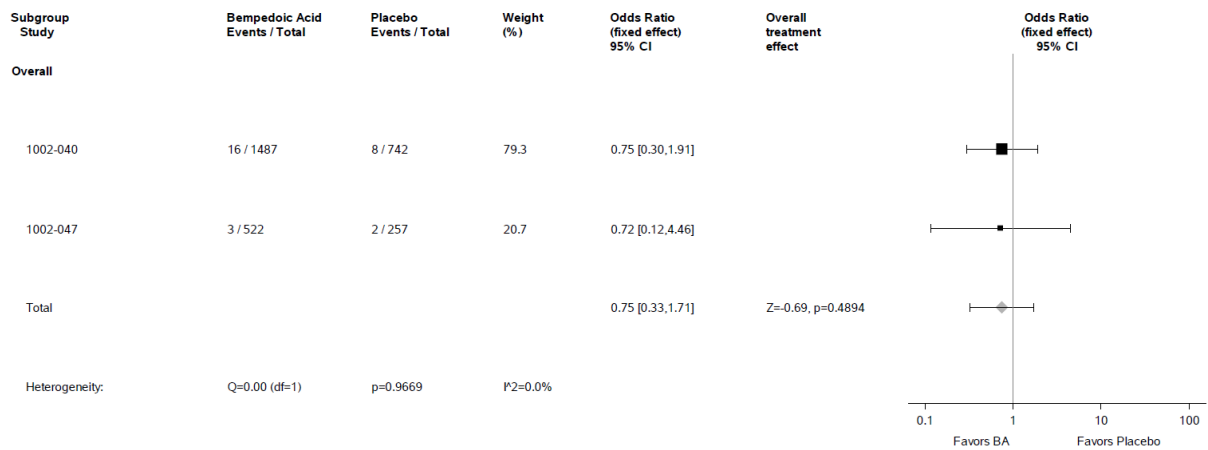


Abbildung 4-76: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hämaturie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

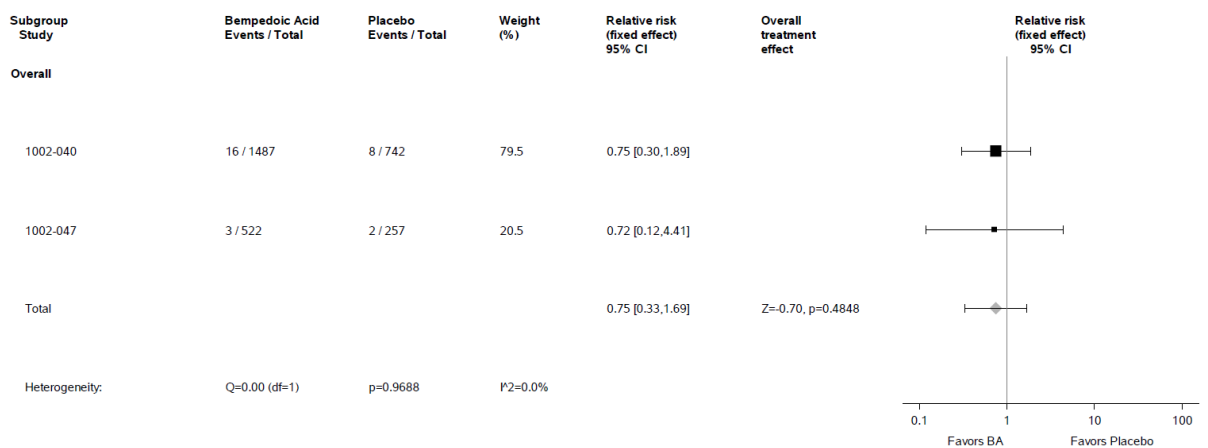


Abbildung 4-77: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hämaturie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

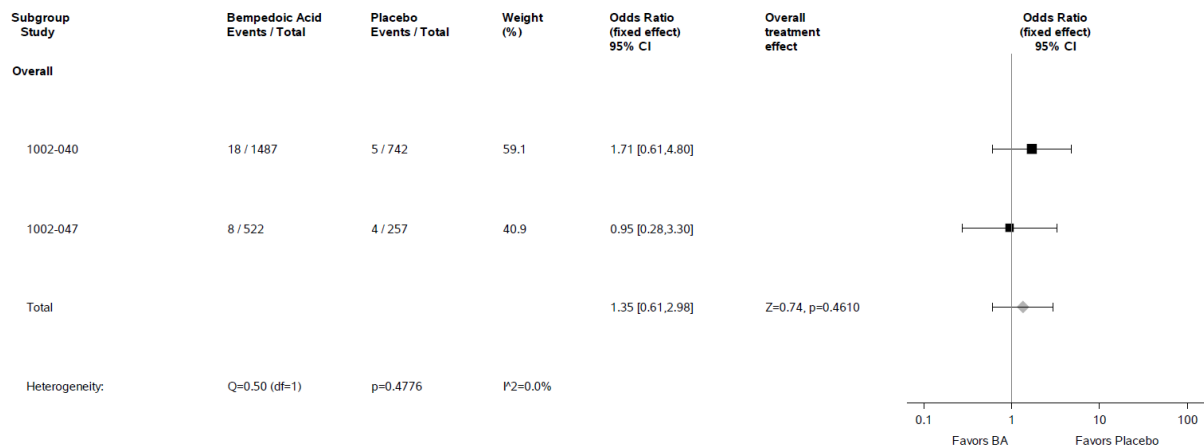


Abbildung 4-78: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Nierenzyste“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

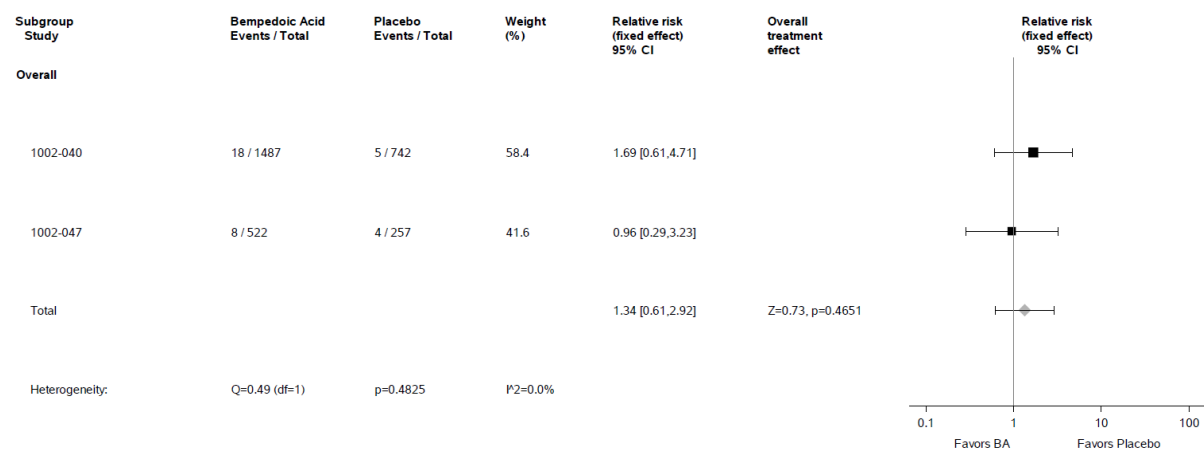


Abbildung 4-79: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Nierenzyste“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** ($p = 0,2627$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Hämaturie** ($p = 0,4848$) und **Nierenzyste** ($p = 0,4651$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

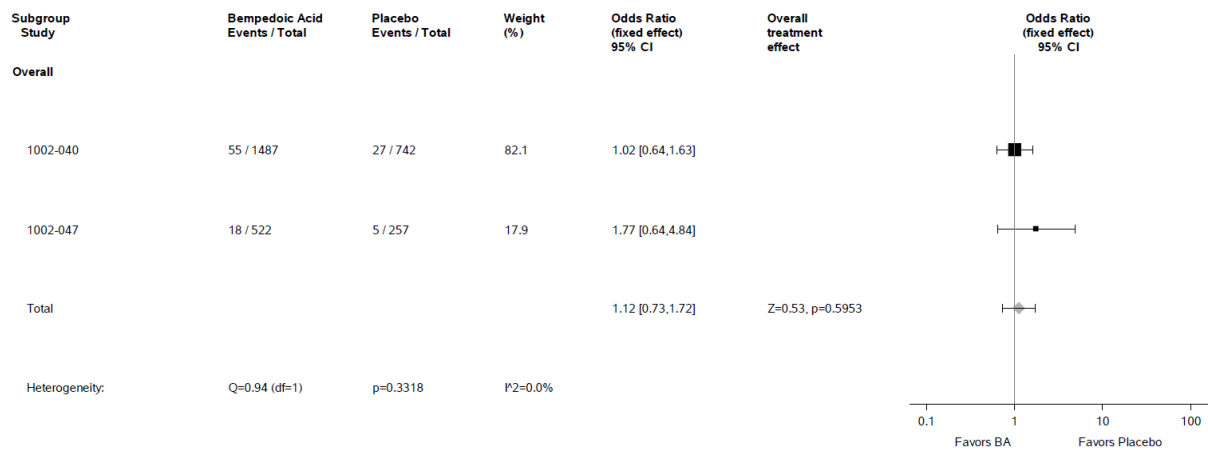


Abbildung 4-80: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

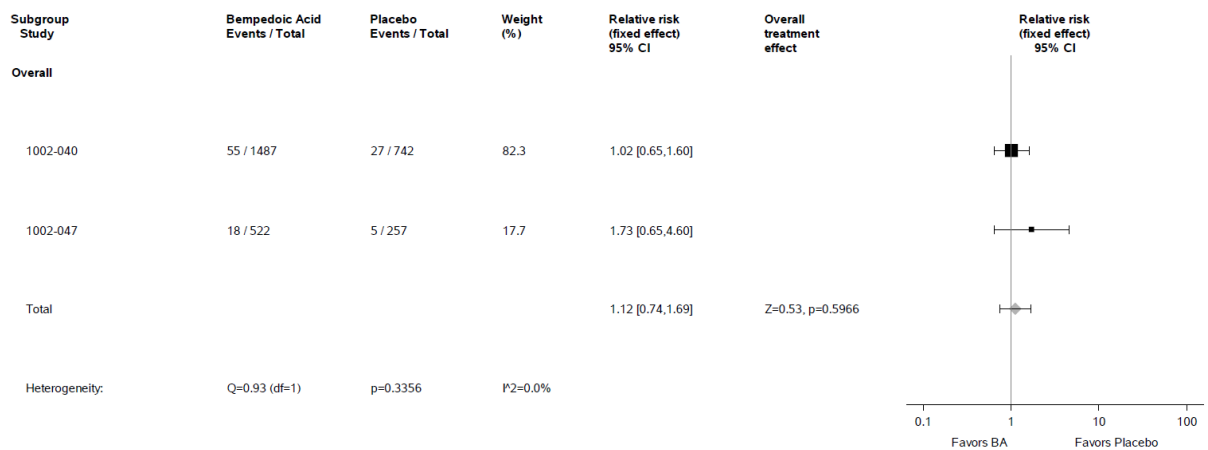


Abbildung 4-81: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

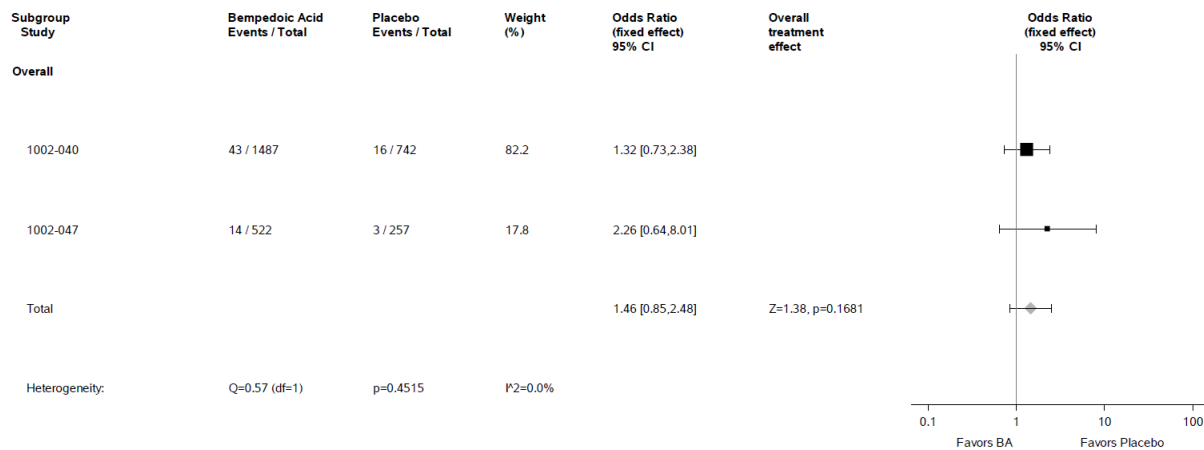


Abbildung 4-82: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Anämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

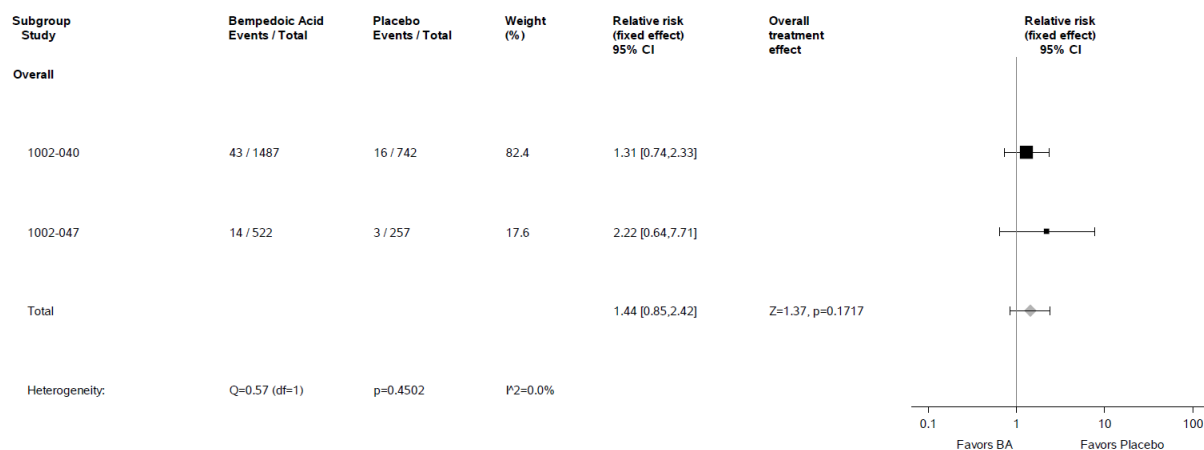


Abbildung 4-83: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Anämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich in der Sicherheitspopulation weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** ($p = 0,5966$) noch für das zugehörige UE nach MedDRA-PT **Anämie** ($p = 0,1717$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

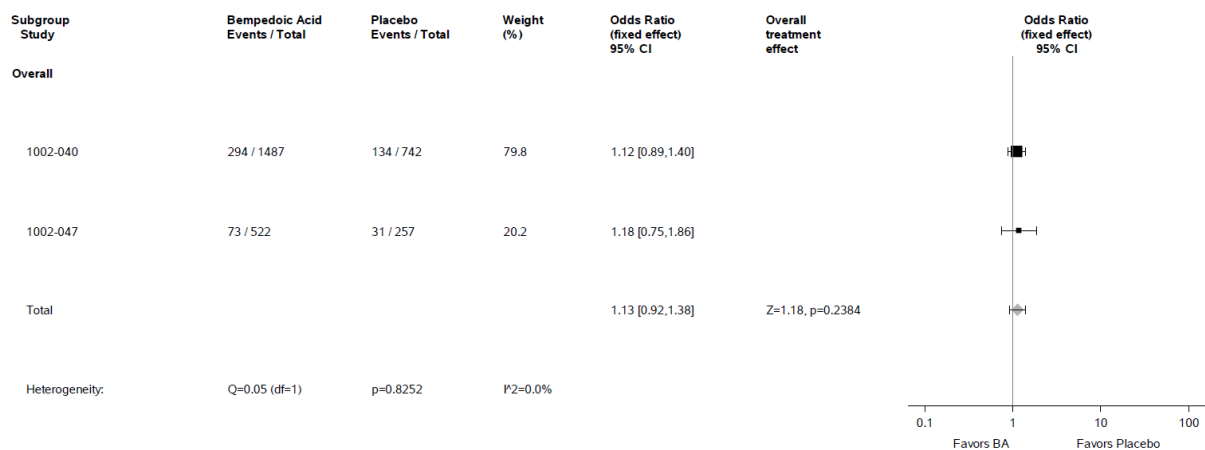


Abbildung 4-84: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

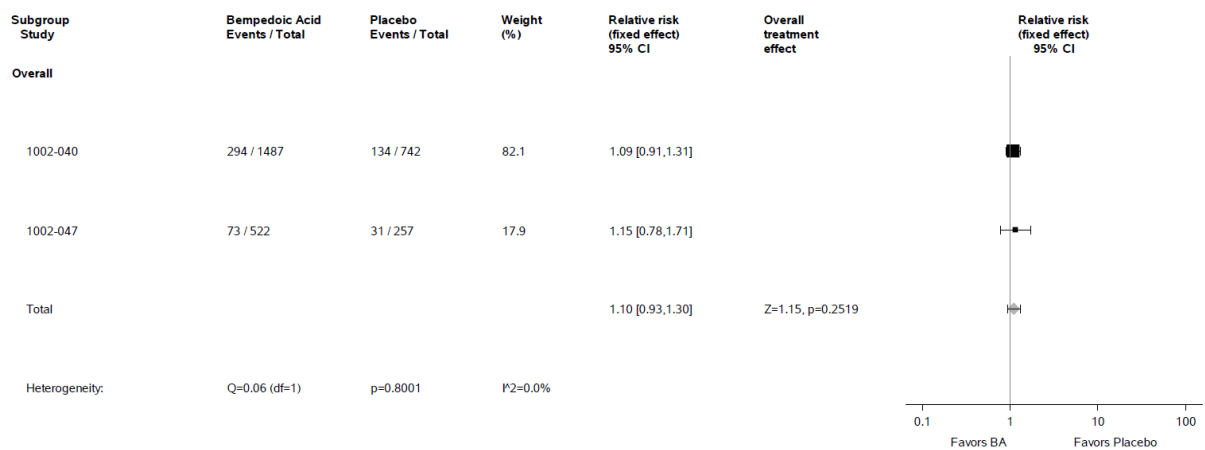


Abbildung 4-85: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

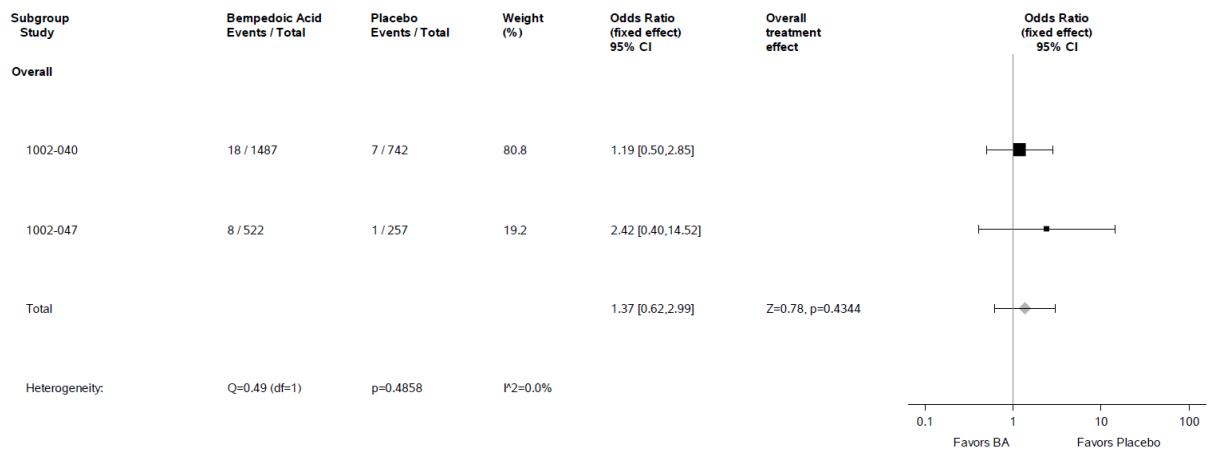


Abbildung 4-86: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Abdominalschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

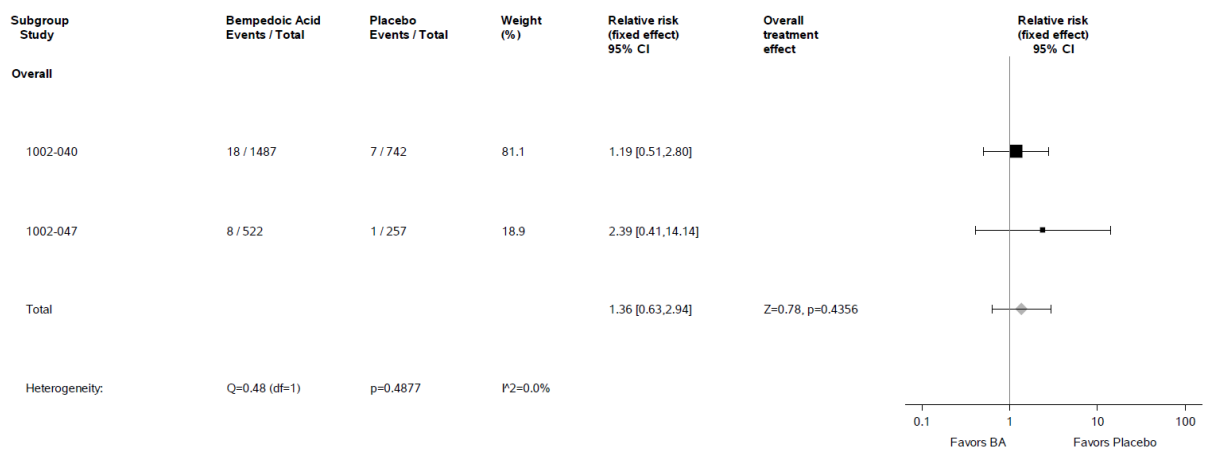


Abbildung 4-87: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Abdominalschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

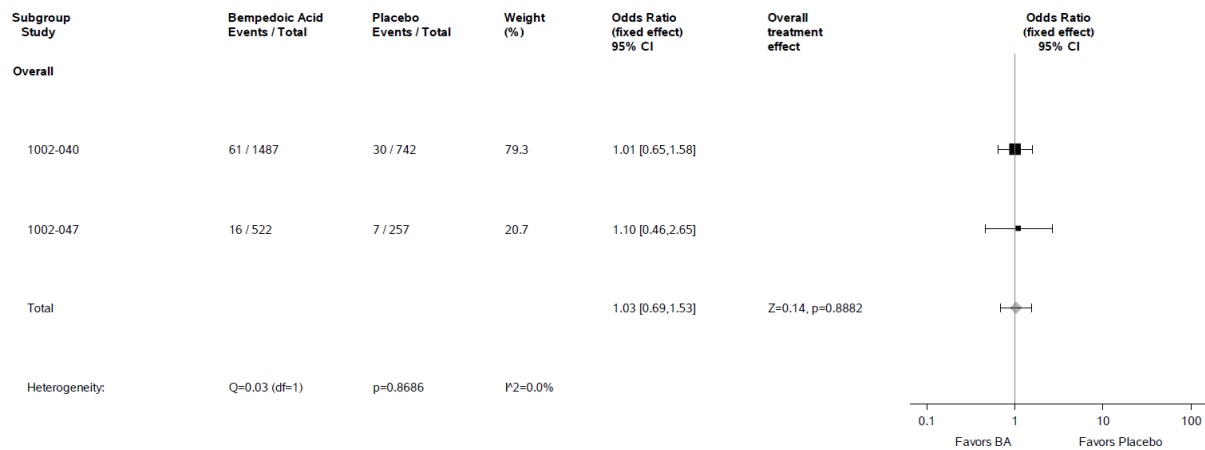


Abbildung 4-88: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diarrhoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

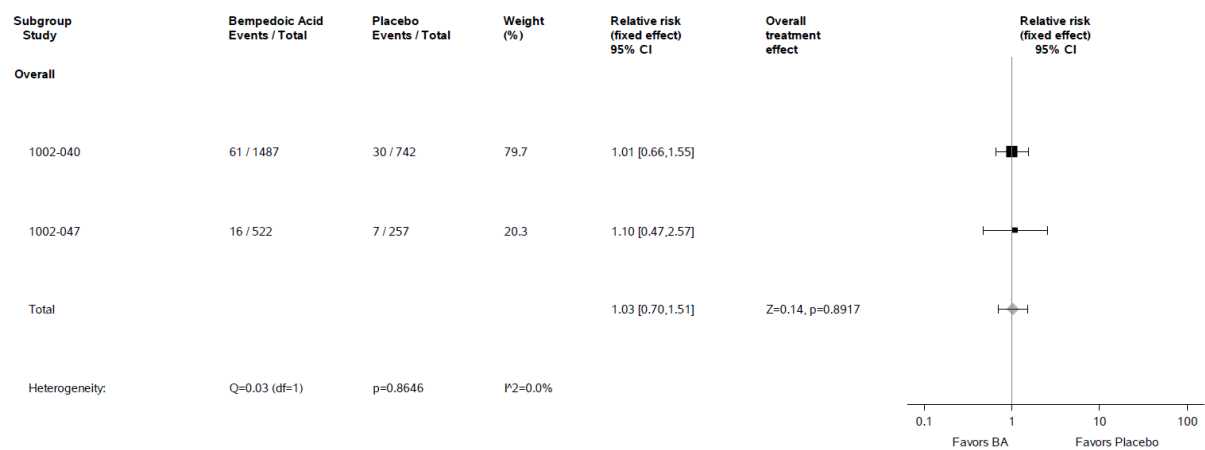


Abbildung 4-89: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diarrhoe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

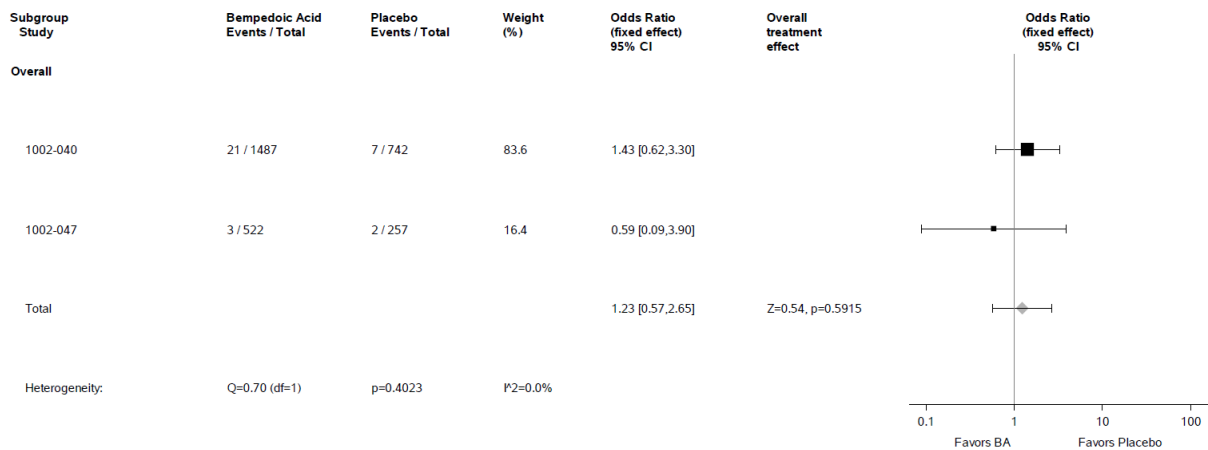


Abbildung 4-90: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspepsie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

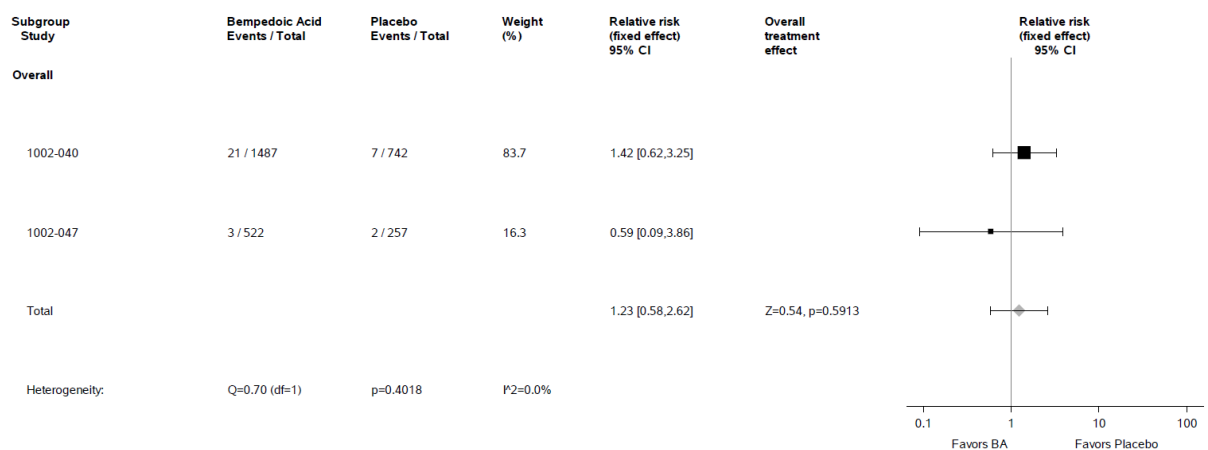


Abbildung 4-91: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Dyspepsie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

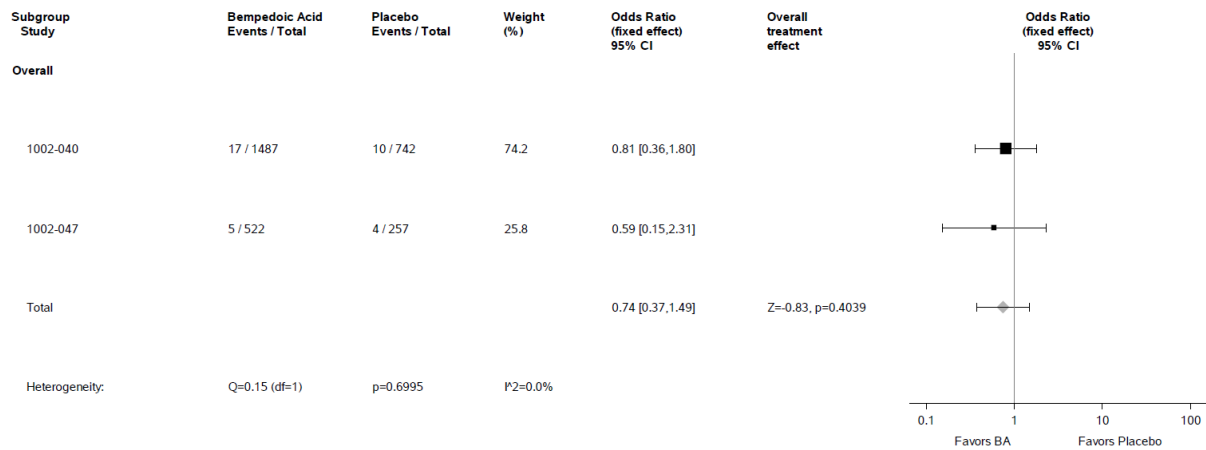


Abbildung 4-92: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

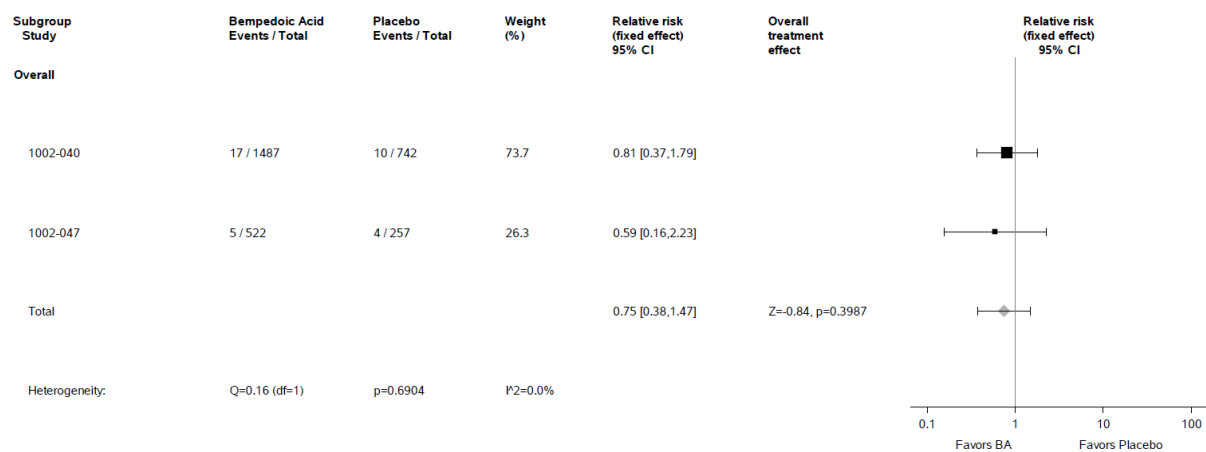


Abbildung 4-93: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

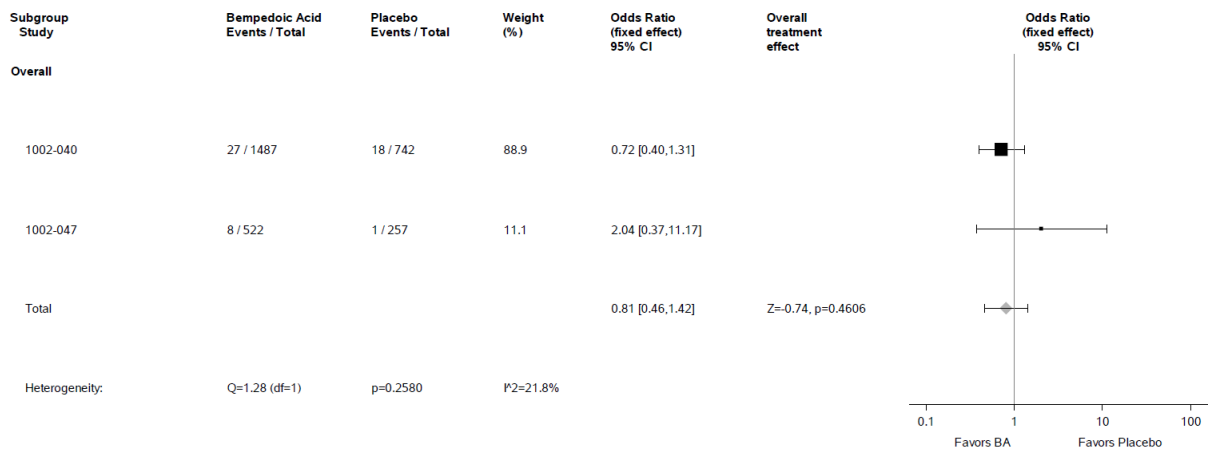


Abbildung 4-94: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Obstipation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

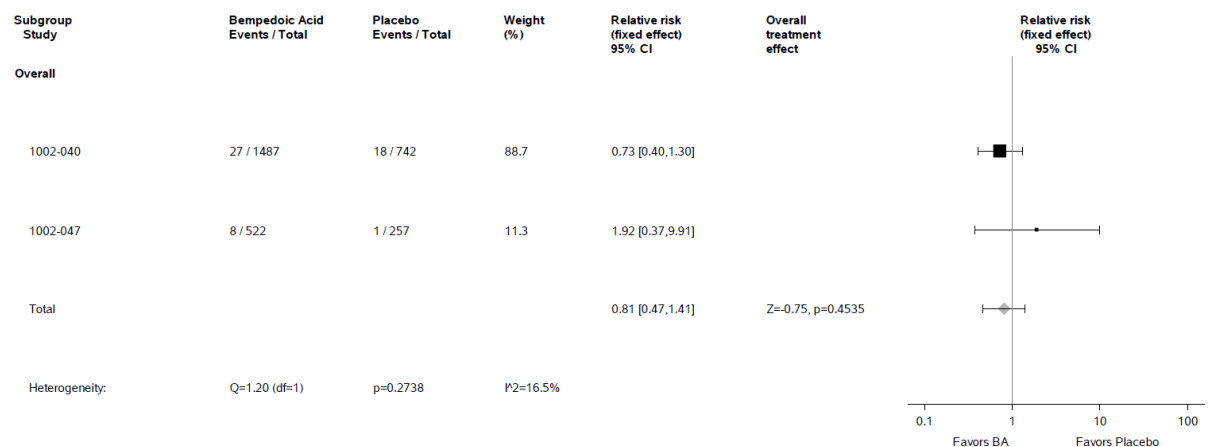


Abbildung 4-95: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Obstipation“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

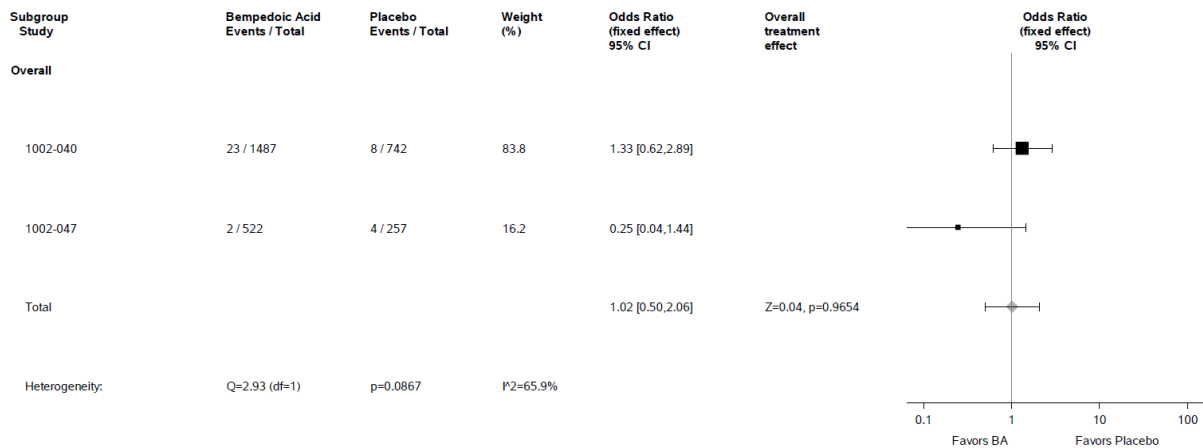


Abbildung 4-96: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen Oberbauch“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

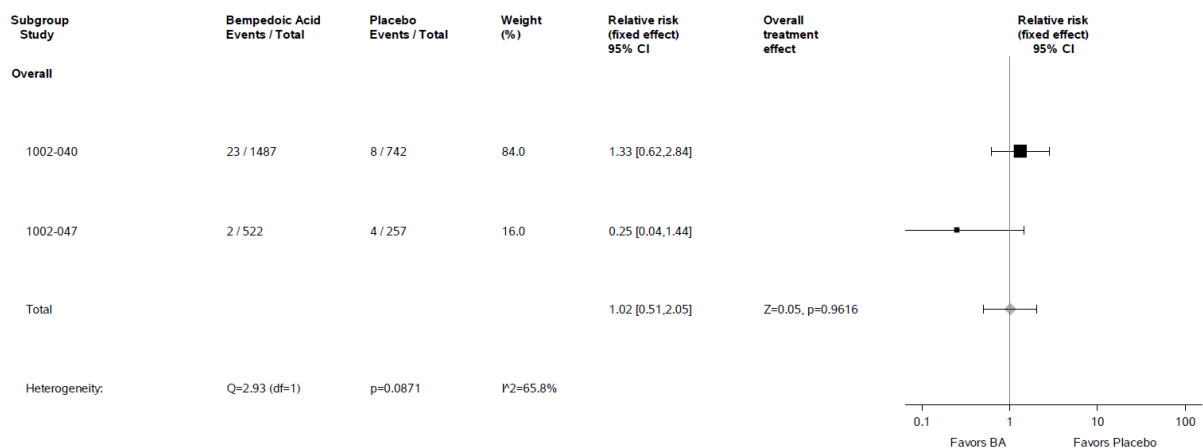


Abbildung 4-97: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen Oberbauch“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

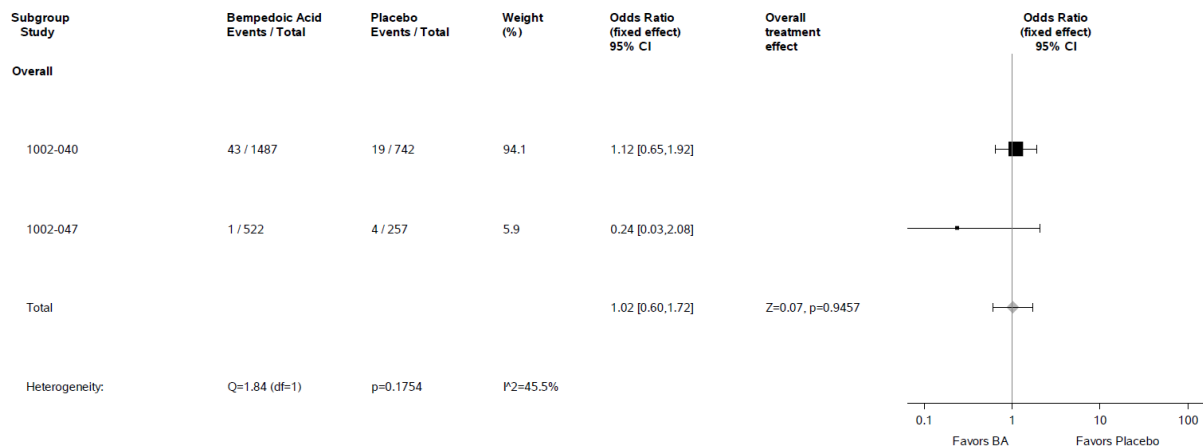


Abbildung 4-98: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Übelkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

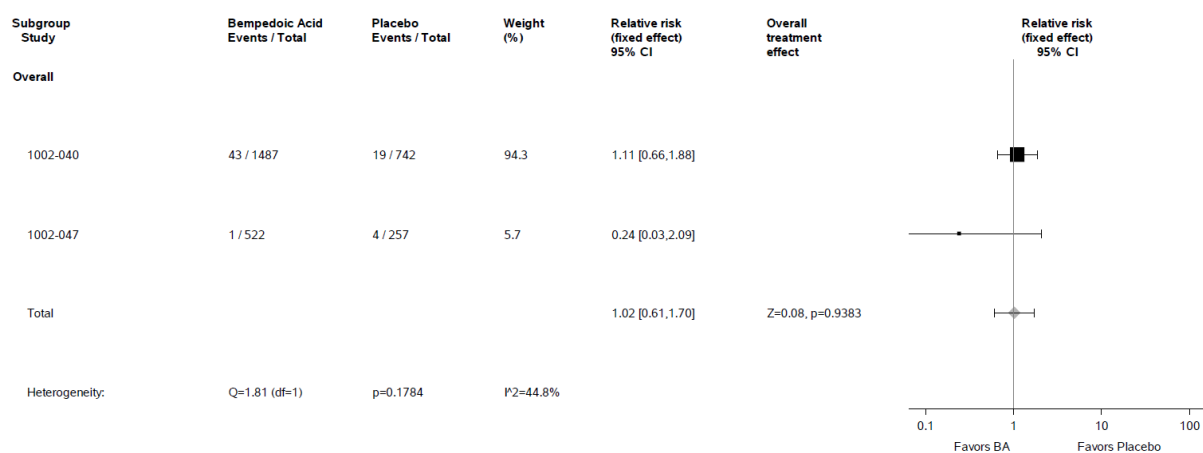


Abbildung 4-99: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Übelkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** ($p = 0,2519$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Abdominalschmerz** ($p = 0,4356$), **Diarrhoe** ($p = 0,8917$), **Dyspepsie** ($p = 0,5913$), **gastroösophageale Refluxerkrankung** ($p = 0,3987$), **Obstipation** ($p = 0,4535$), **Schmerzen Oberbauch** ($p = 0,9616$) und **Übelkeit** ($p = 0,9383$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Erkrankungen des Nervensystems

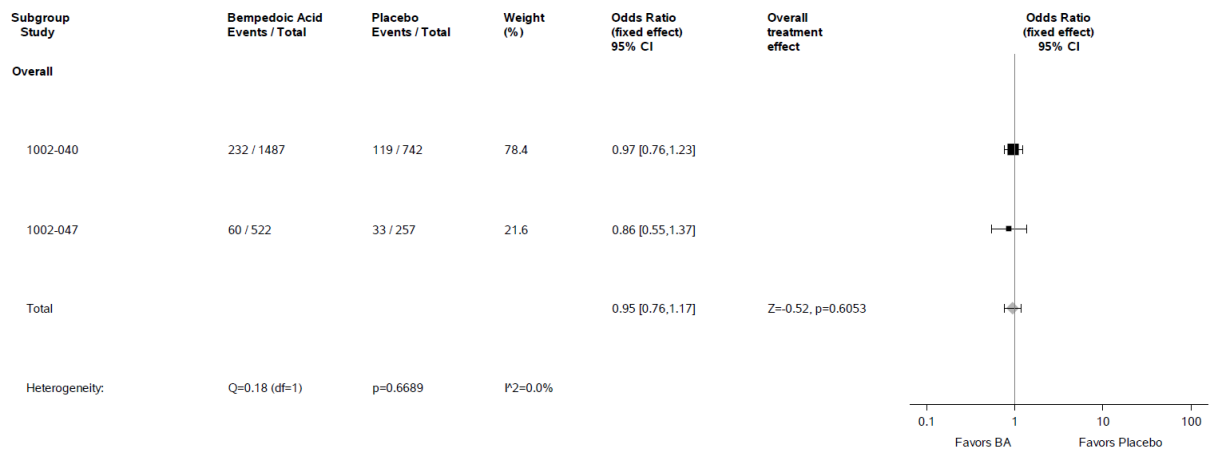


Abbildung 4-100: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

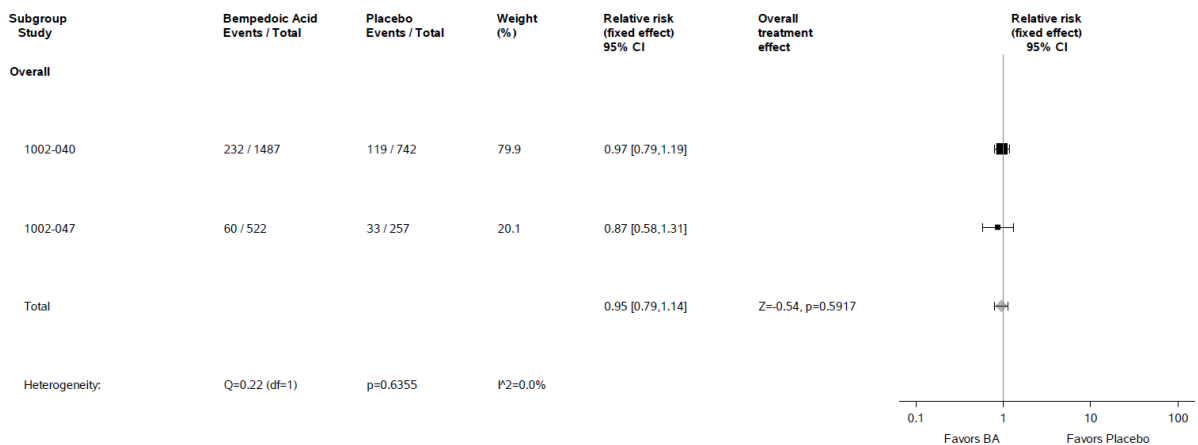


Abbildung 4-101: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

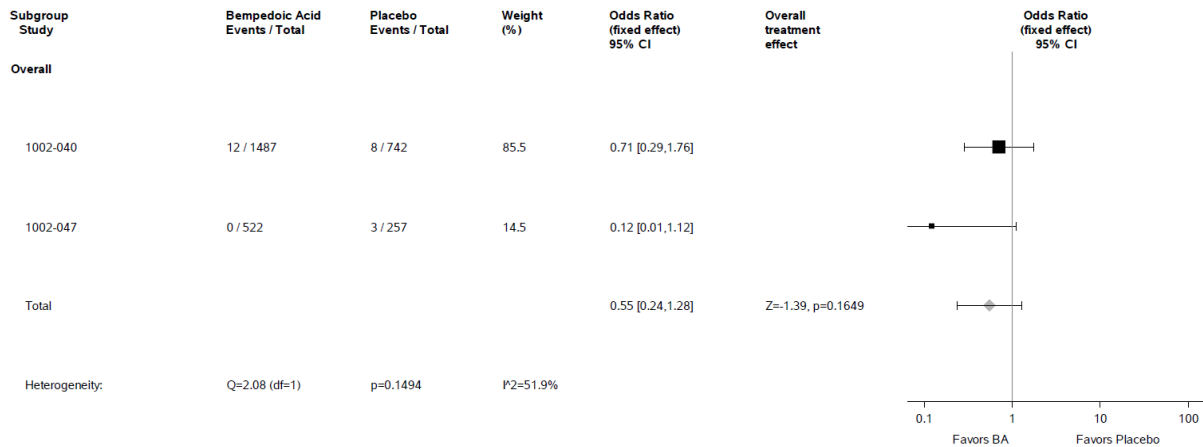


Abbildung 4-102: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoästhesie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

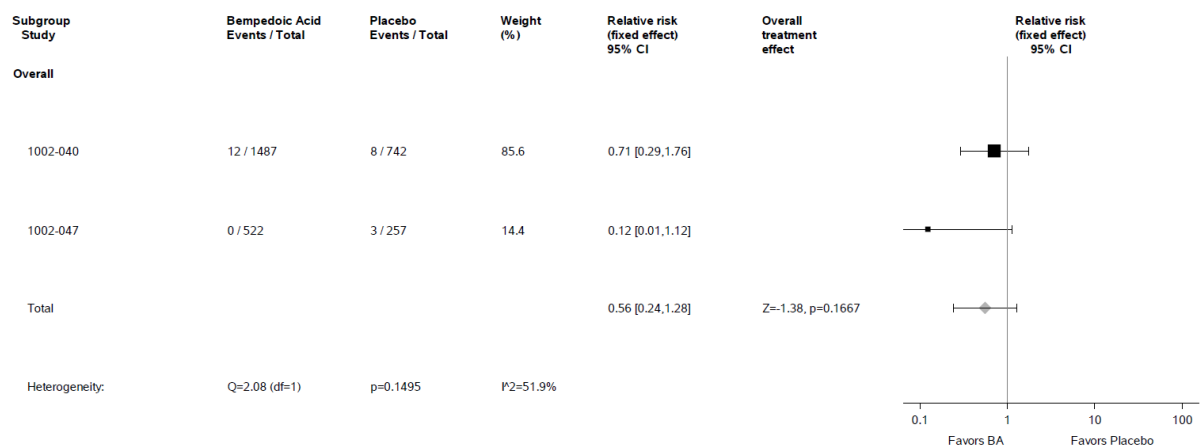


Abbildung 4-103: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoästhesie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

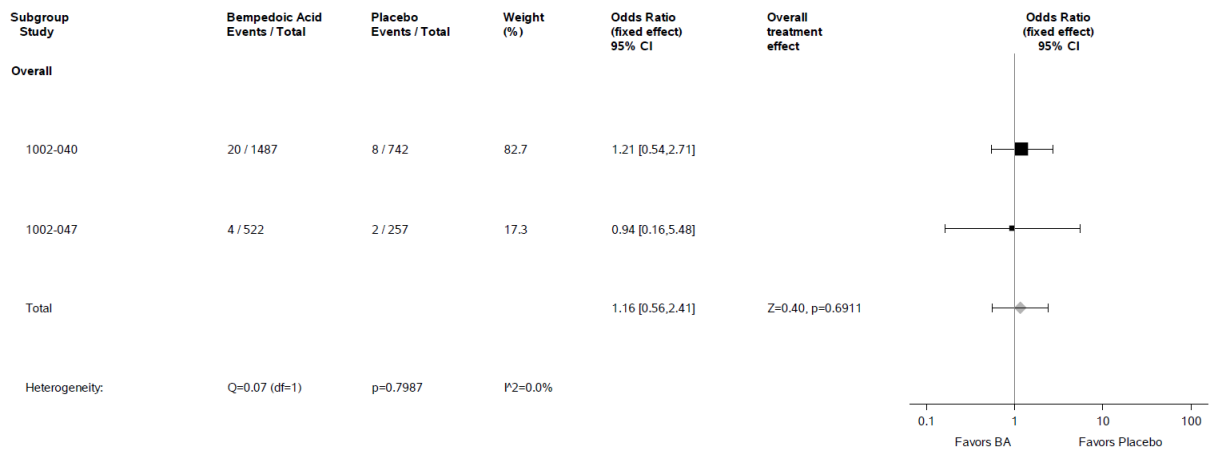


Abbildung 4-104: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Ischialgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

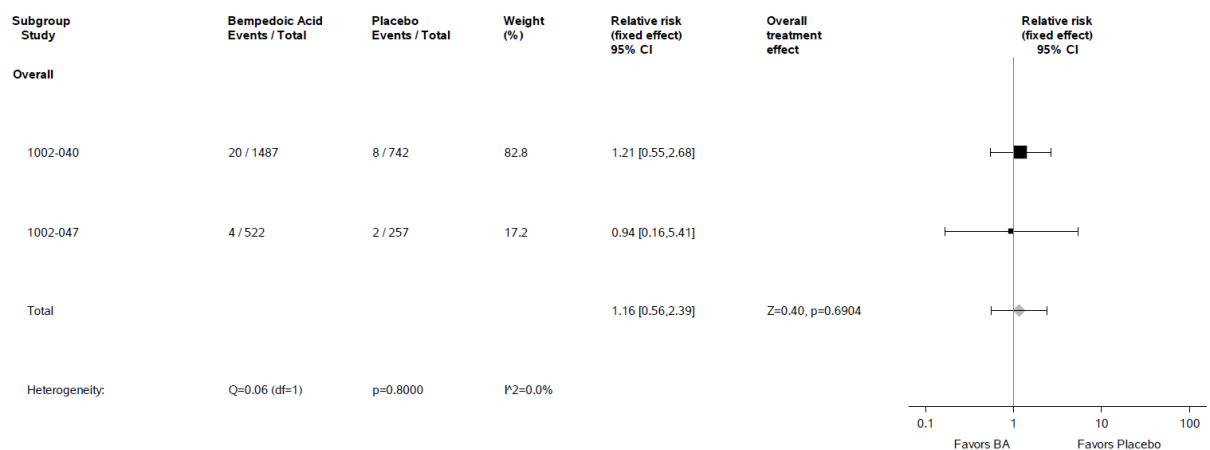


Abbildung 4-105: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Ischialgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

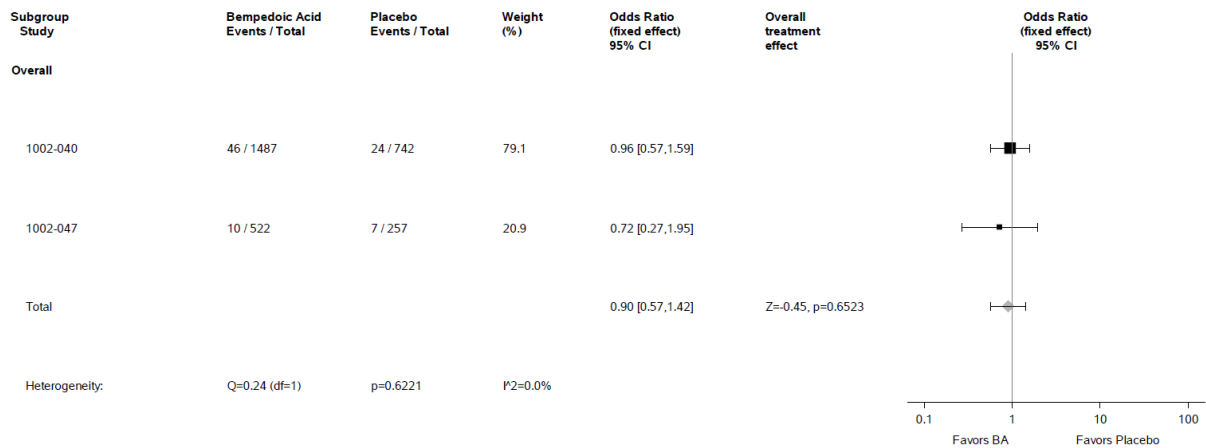


Abbildung 4-106: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kopfschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

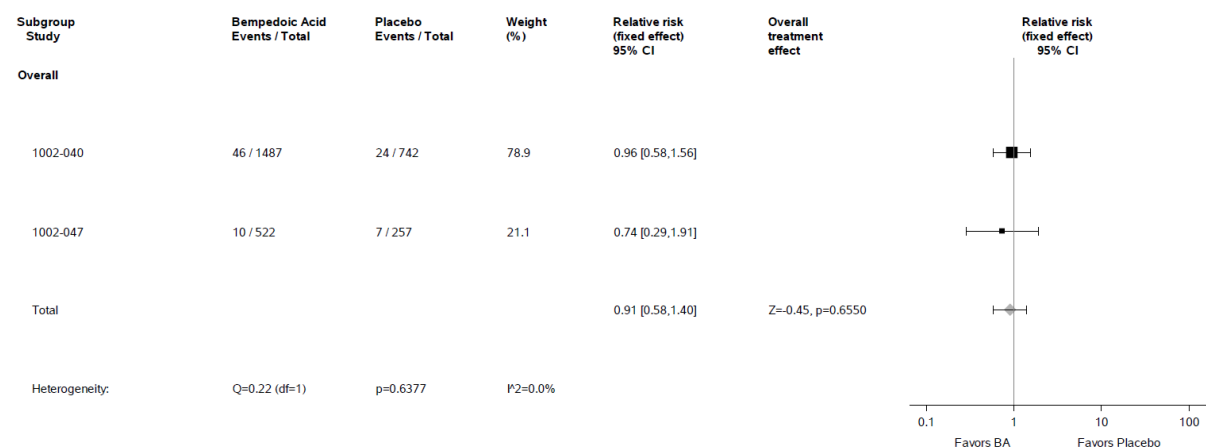


Abbildung 4-107: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kopfschmerz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

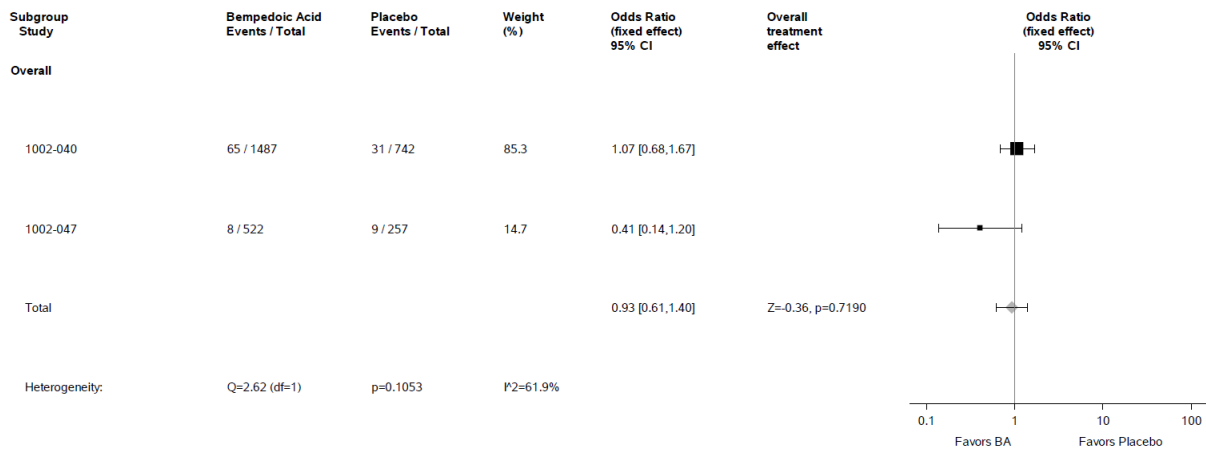


Abbildung 4-108: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schwindelgefühl“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

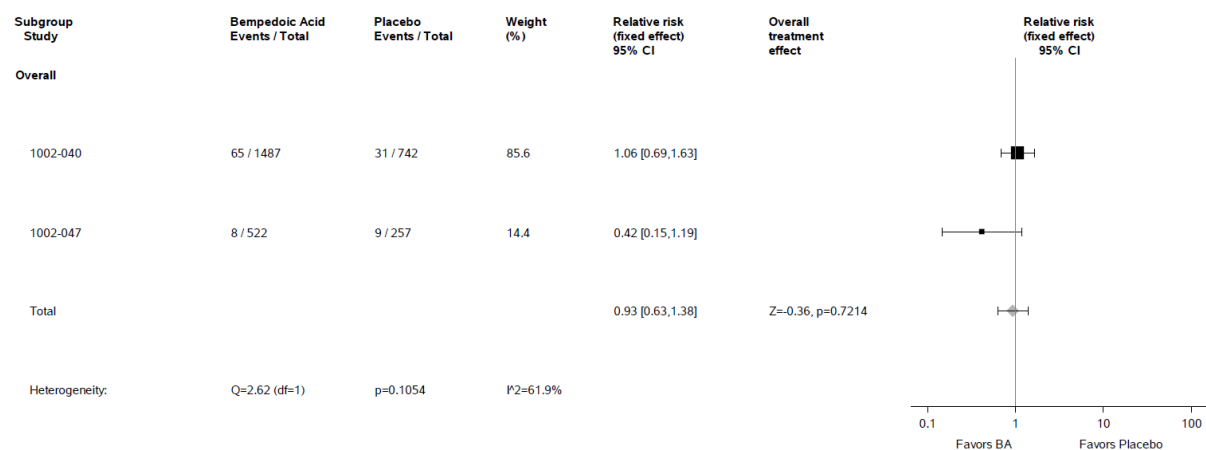


Abbildung 4-109: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schwindelgefühl“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

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

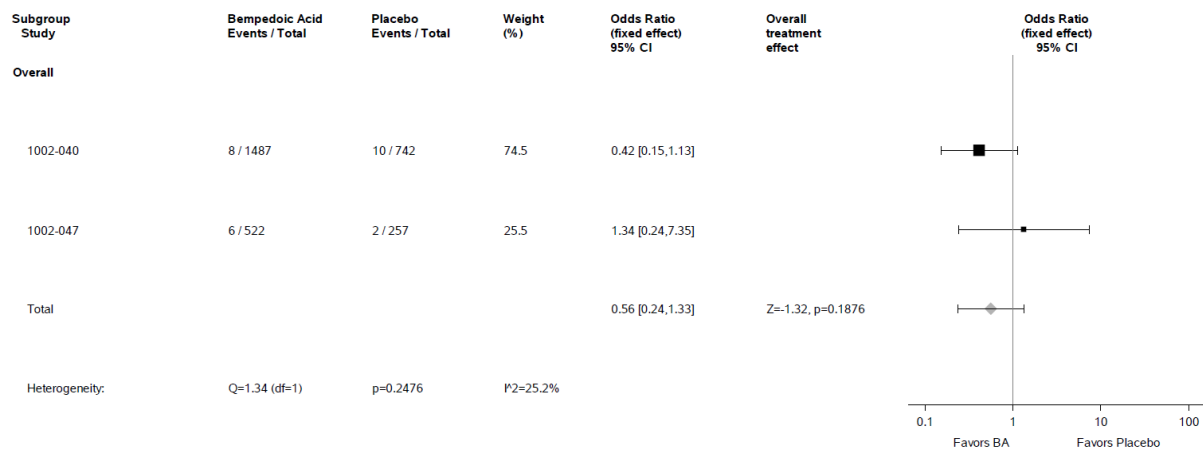


Abbildung 4-110: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Synkope“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

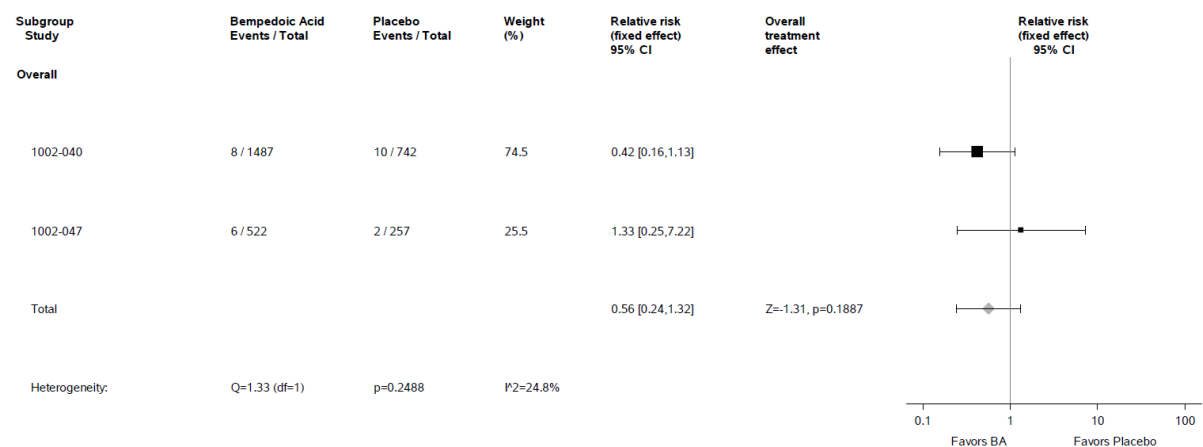


Abbildung 4-111: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Synkope“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen des Nervensystems** ($p = 0,5917$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Hypoästhesie** ($p = 0,1667$), **Ischialgie** ($p = 0,6904$), **Kopfschmerz** ($p = 0,6550$), **Schwindelgefühl** ($p = 0,7214$) und **Synkope** ($p = 0,1887$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

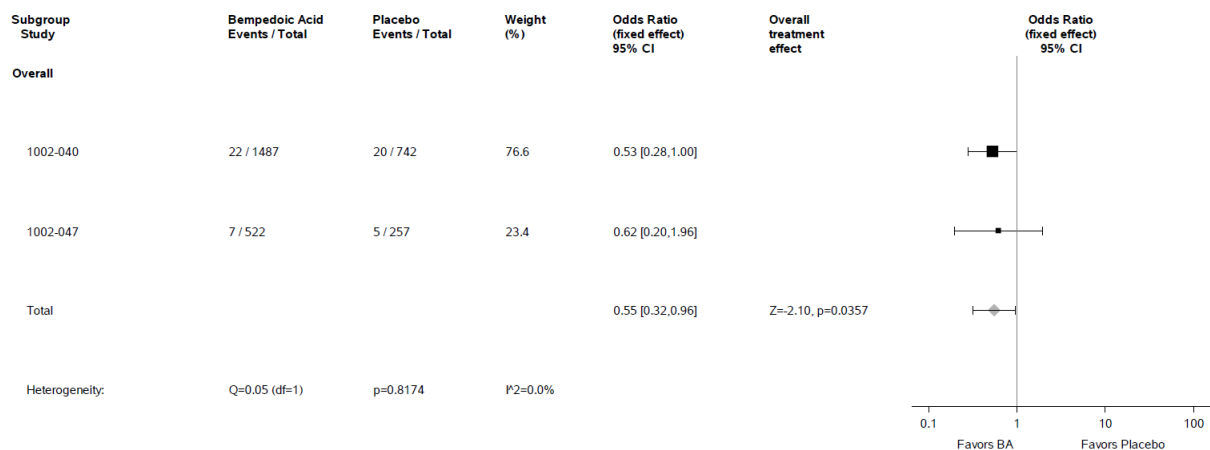
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Abbildung 4-112: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

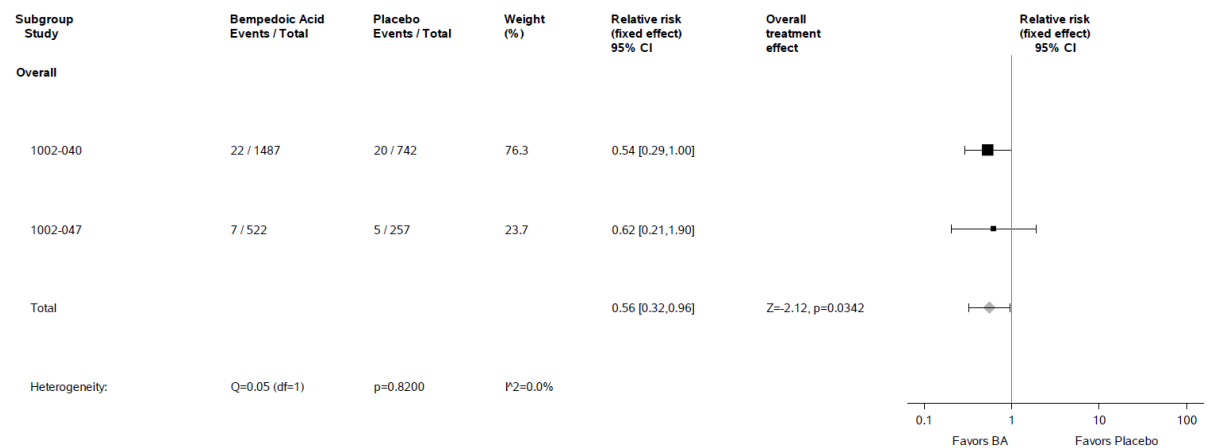


Abbildung 4-113: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für das UE nach MedDRA-SOC **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** (Abbildung 4-113) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0342$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,56 (95%-KI: [0,32; 0,96]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Gefäßerkrankungen

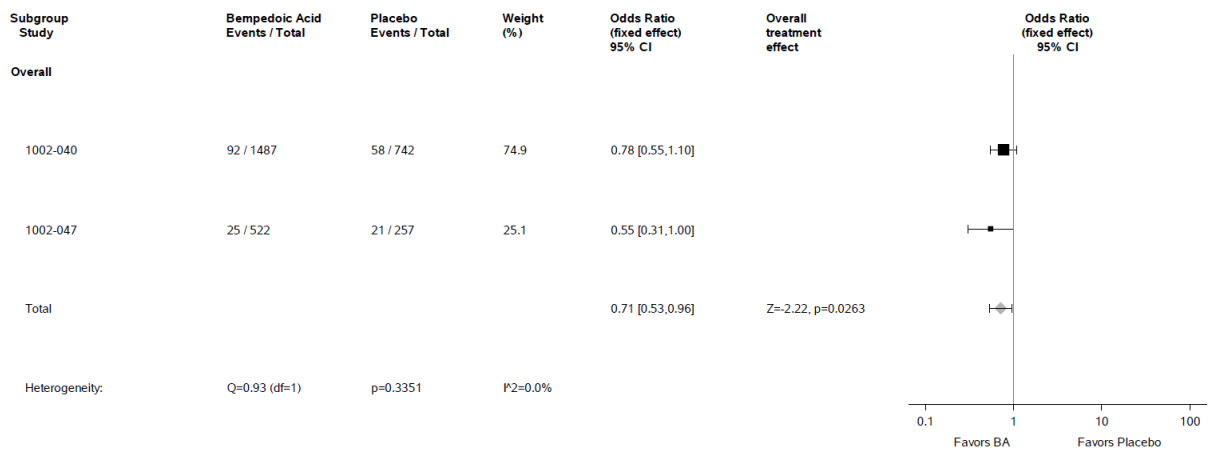


Abbildung 4-114: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

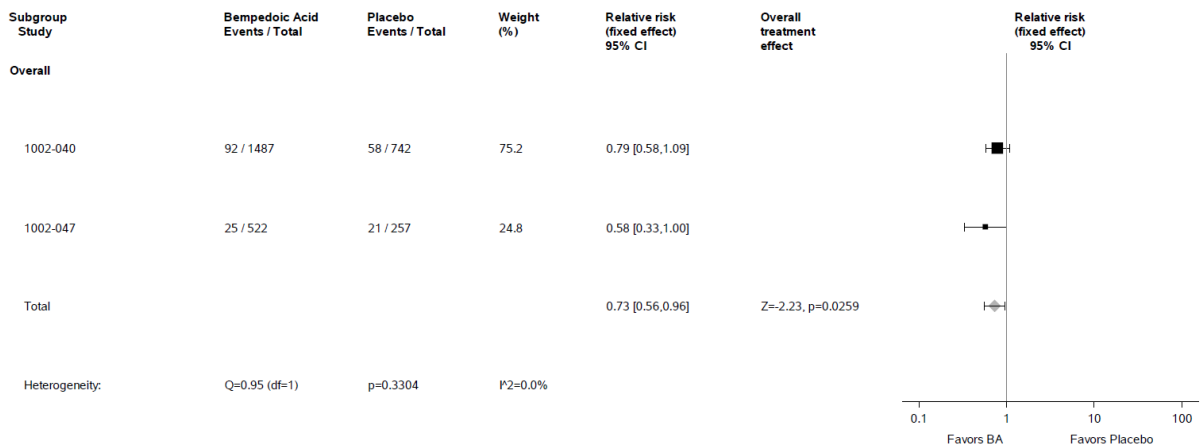


Abbildung 4-115: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

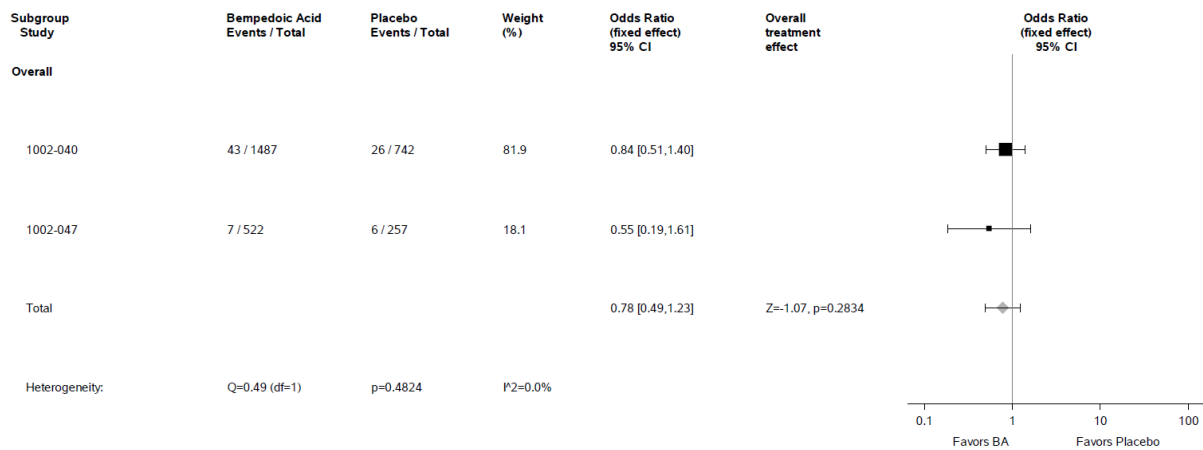


Abbildung 4-116: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypertonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

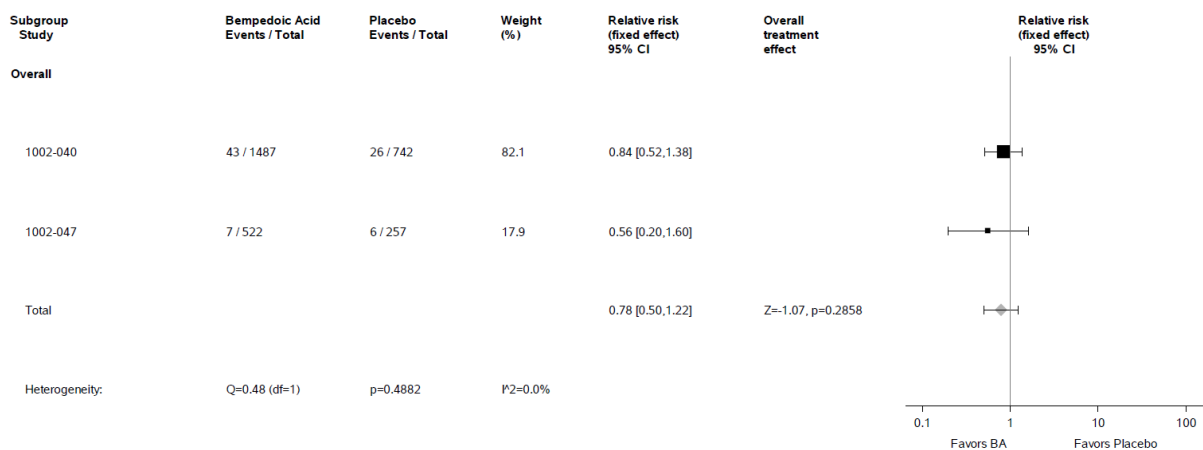


Abbildung 4-117: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypertonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

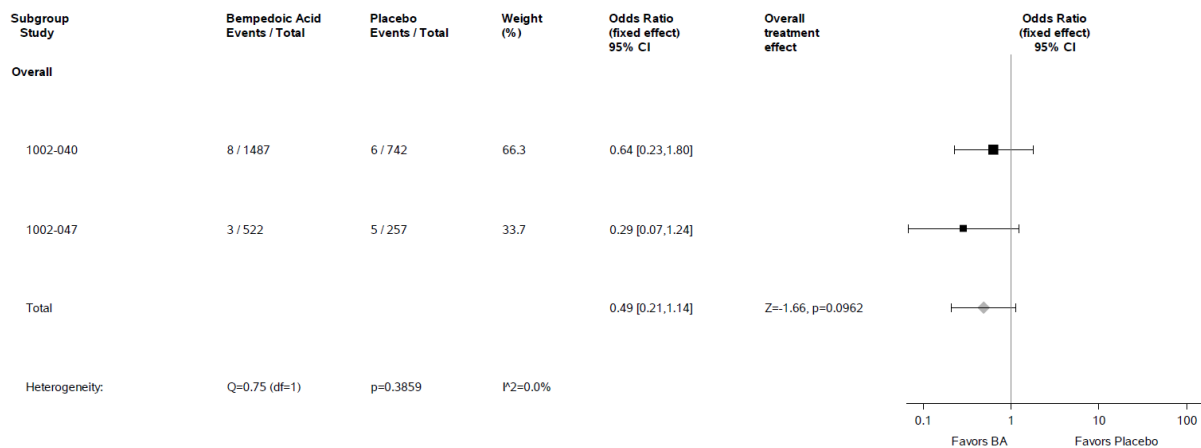


Abbildung 4-118: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

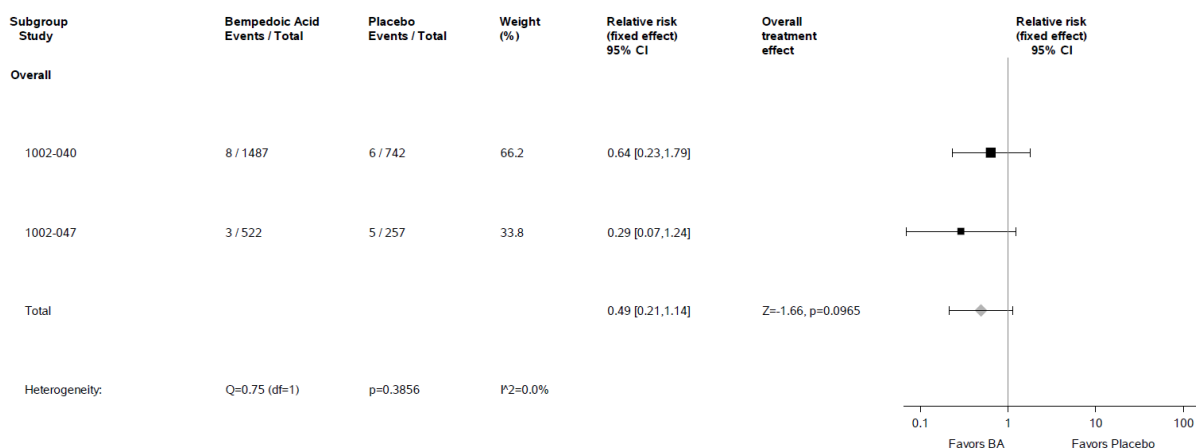


Abbildung 4-119: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für das UE nach MedDRA-SOC **Gefäßerkrankungen** (Abbildung 4-115) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0259$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,73 (95-%-KI: [0,56; 0,96]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. Bei den zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Hypertonie** ($p = 0,2858$) und **Periphere arterielle Verschlusskrankheit** ($p = 0,0965$) bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf Heterogenität.

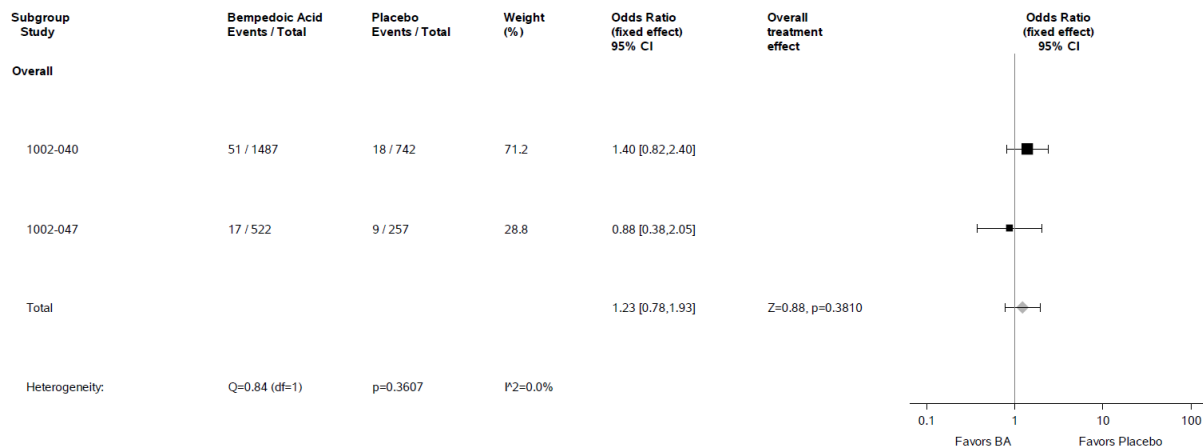
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Abbildung 4-120: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

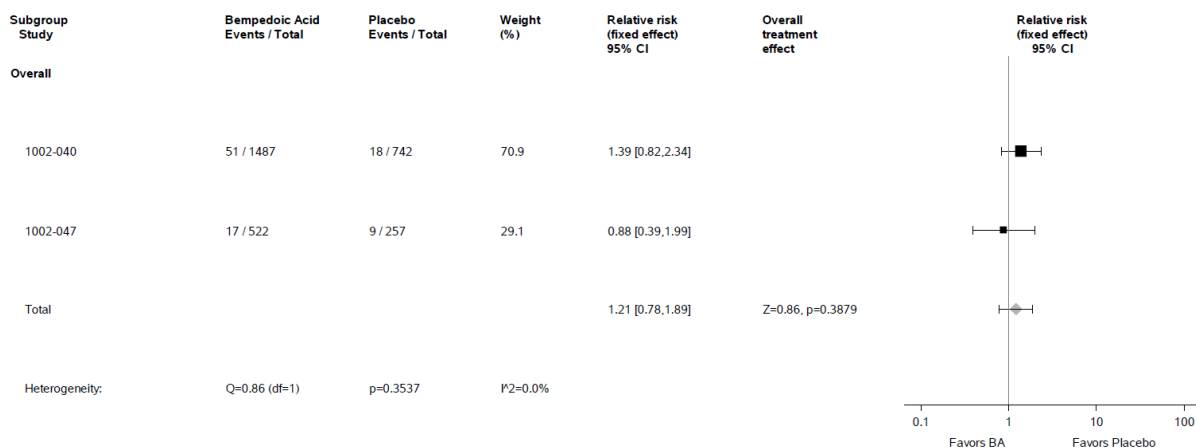


Abbildung 4-121: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich für die UE nach MedDRA-SOC **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,3879$). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Herzerkrankungen

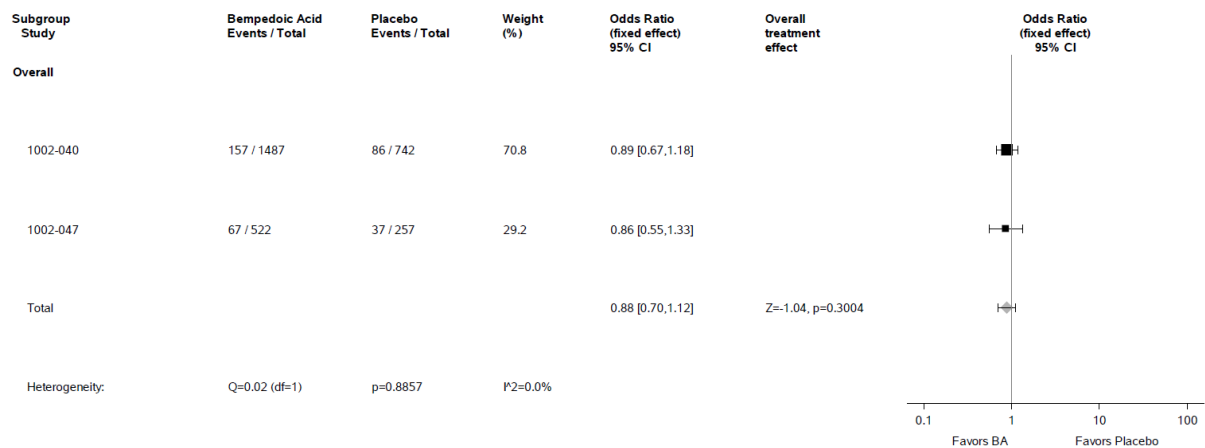


Abbildung 4-122: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

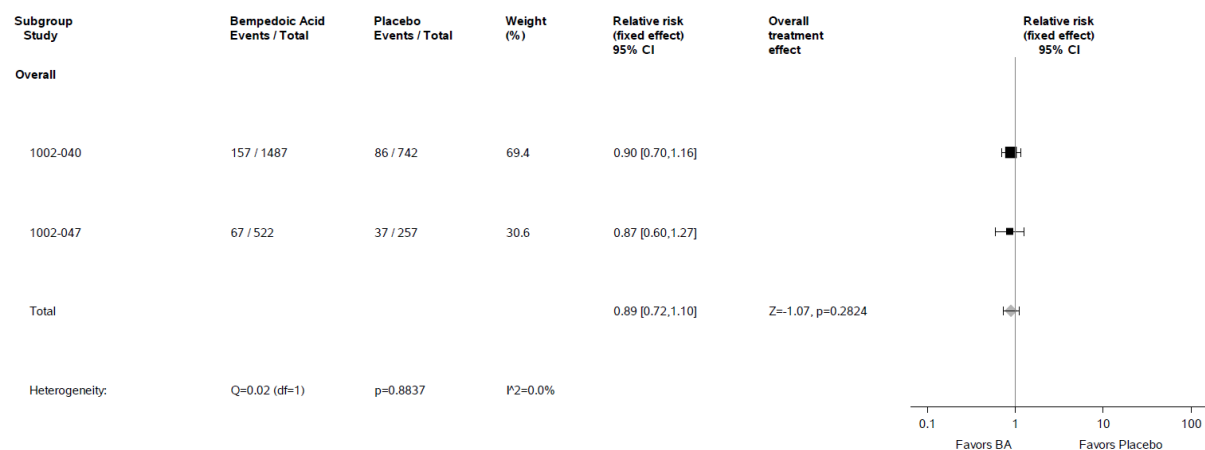


Abbildung 4-123: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

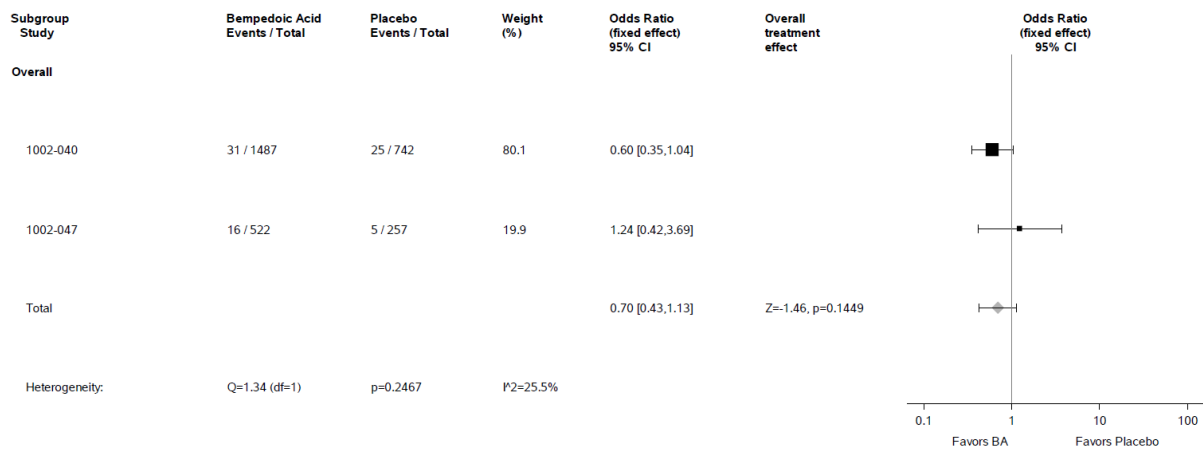


Abbildung 4-124: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

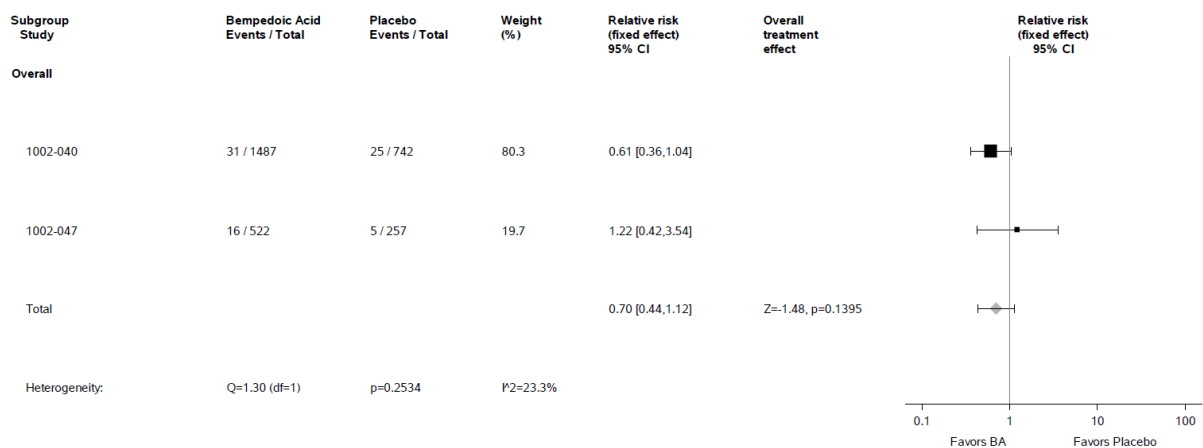


Abbildung 4-125: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

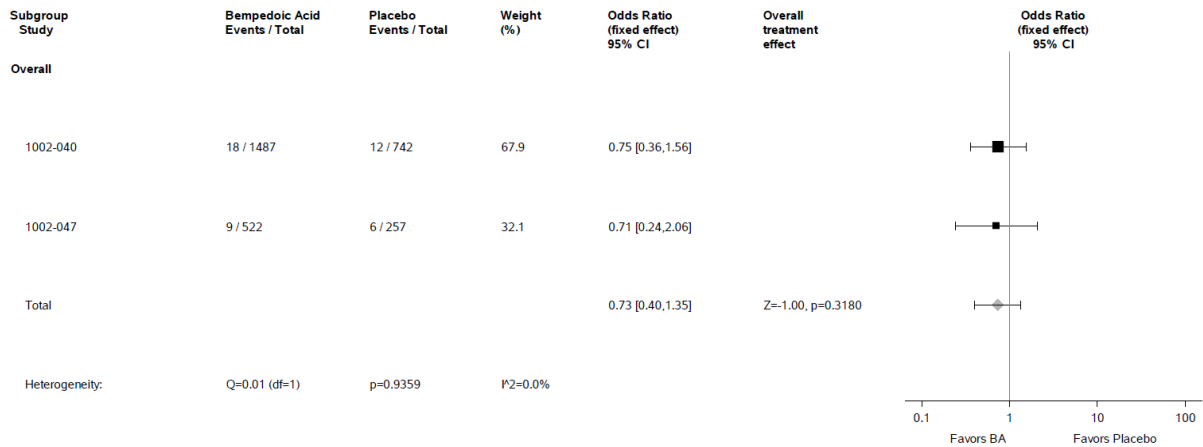


Abbildung 4-126: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

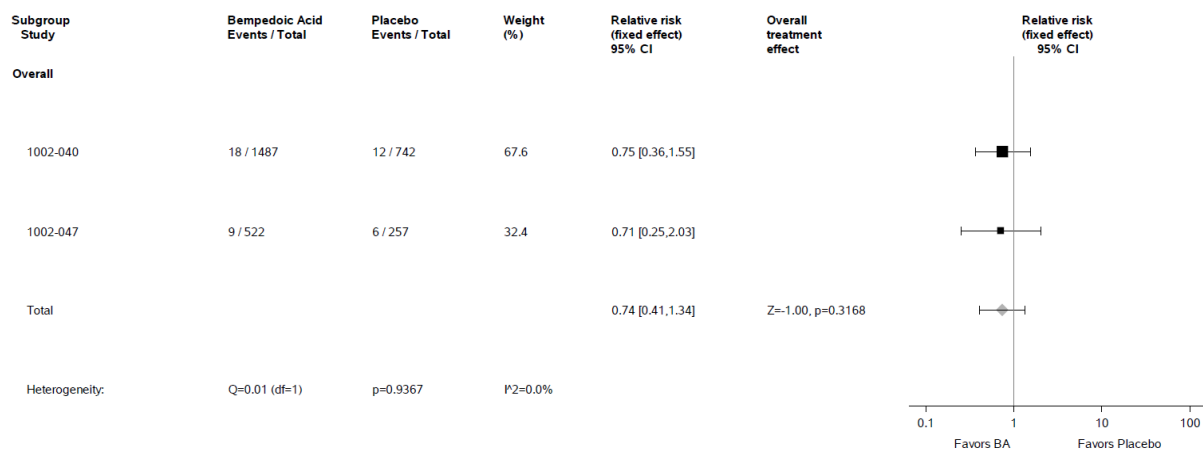


Abbildung 4-127: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

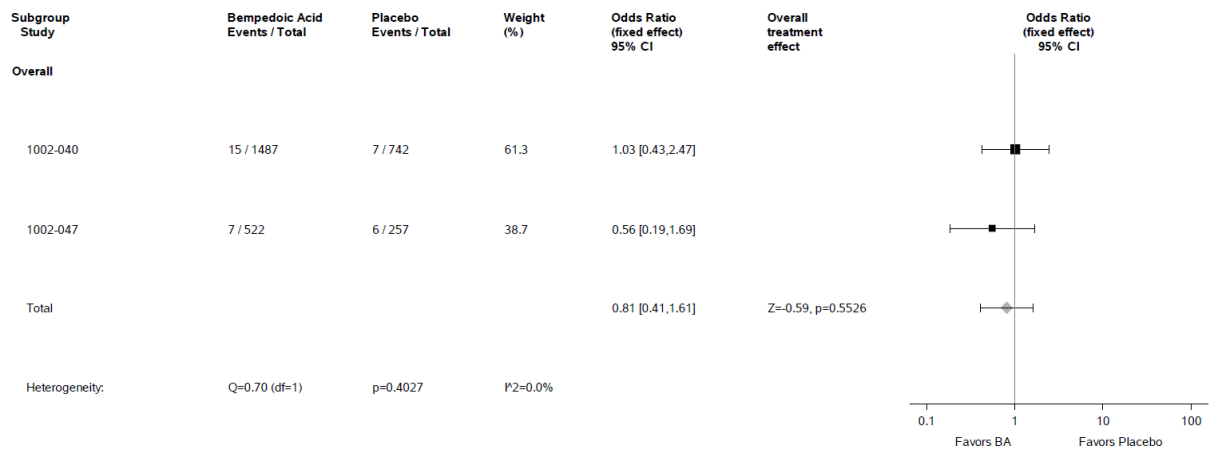


Abbildung 4-128: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

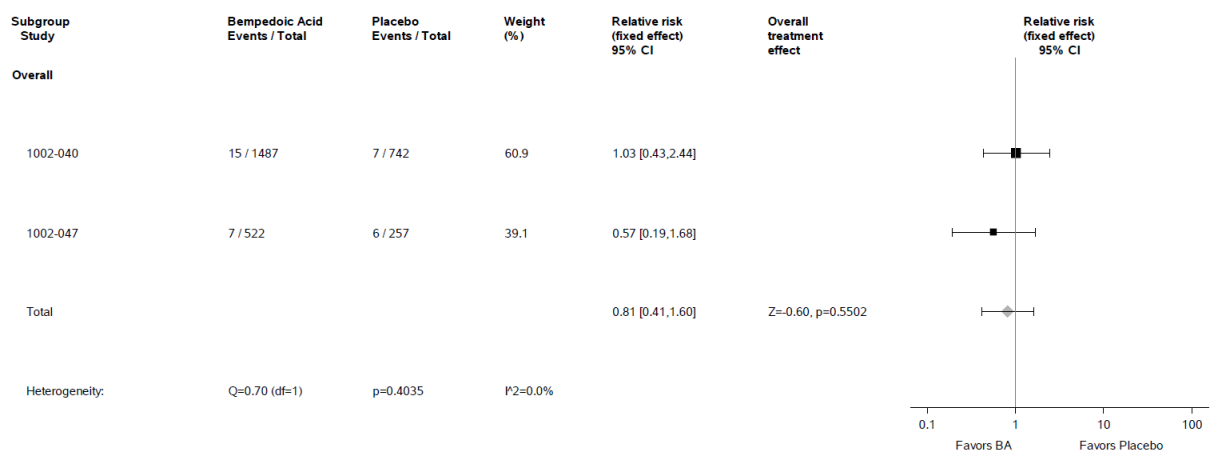


Abbildung 4-129: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

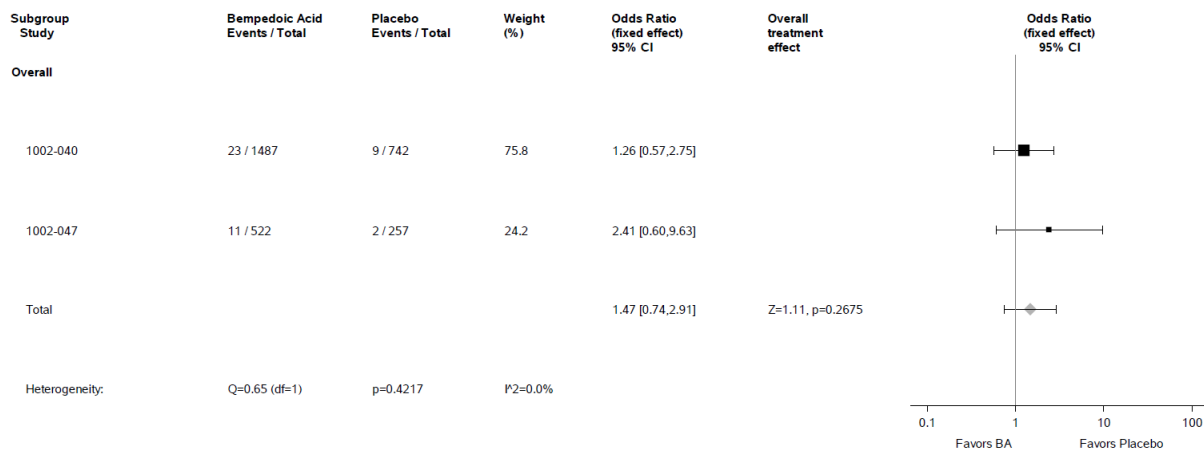


Abbildung 4-130: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Vorhofflimmern“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

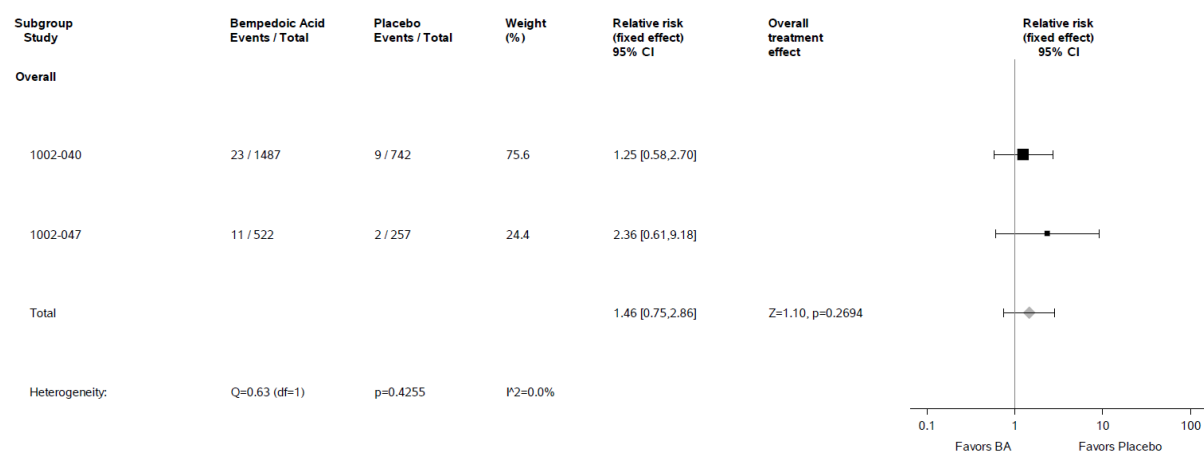


Abbildung 4-131: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Vorhofflimmern“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Herzerkrankungen** ($p = 0,2824$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Angina pectoris** ($p = 0,1395$), **Angina pectoris instabil** ($p = 0,3168$), **koronare Herzerkrankung** ($p = 0,5502$) und **Vorhofflimmern** ($p = 0,2694$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

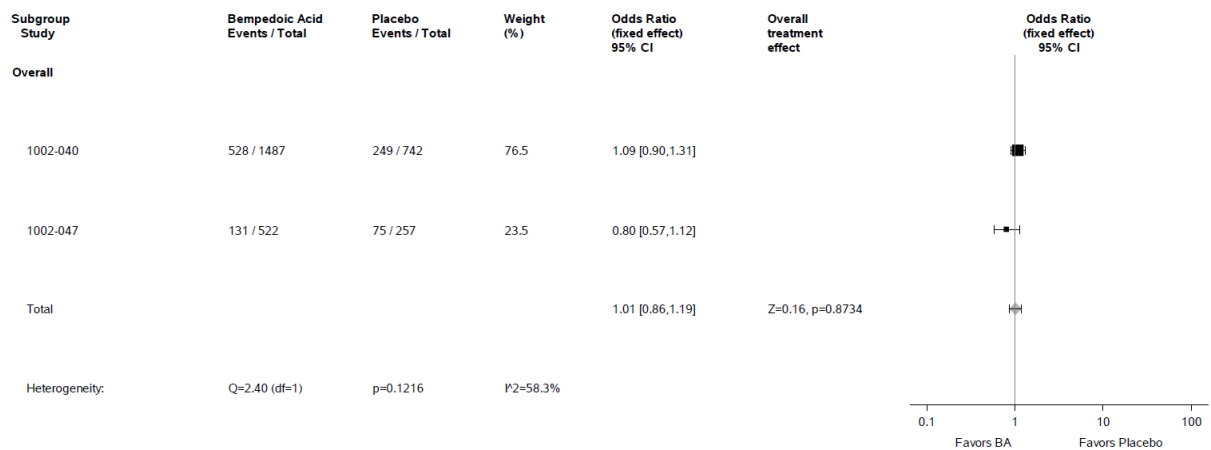


Abbildung 4-132: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

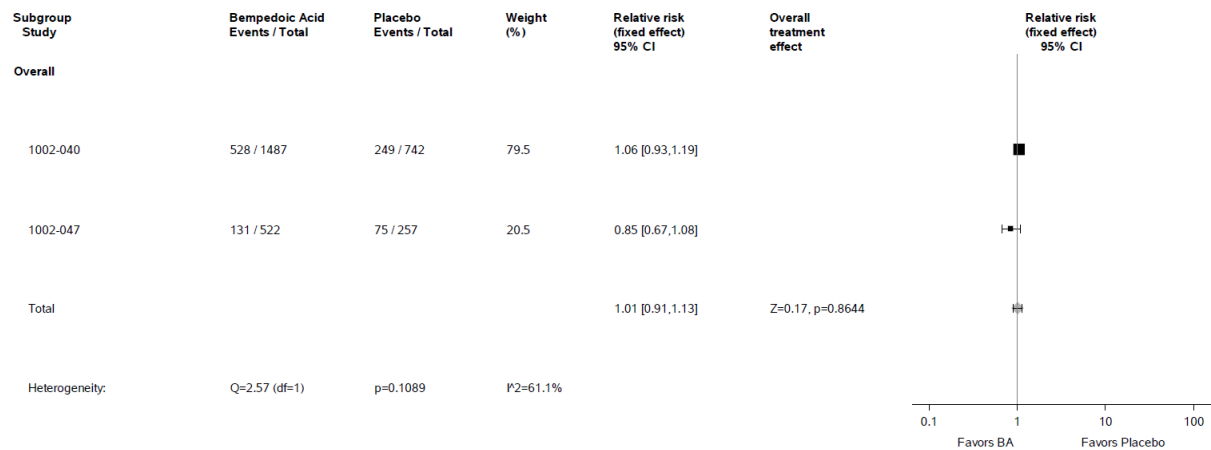


Abbildung 4-133: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

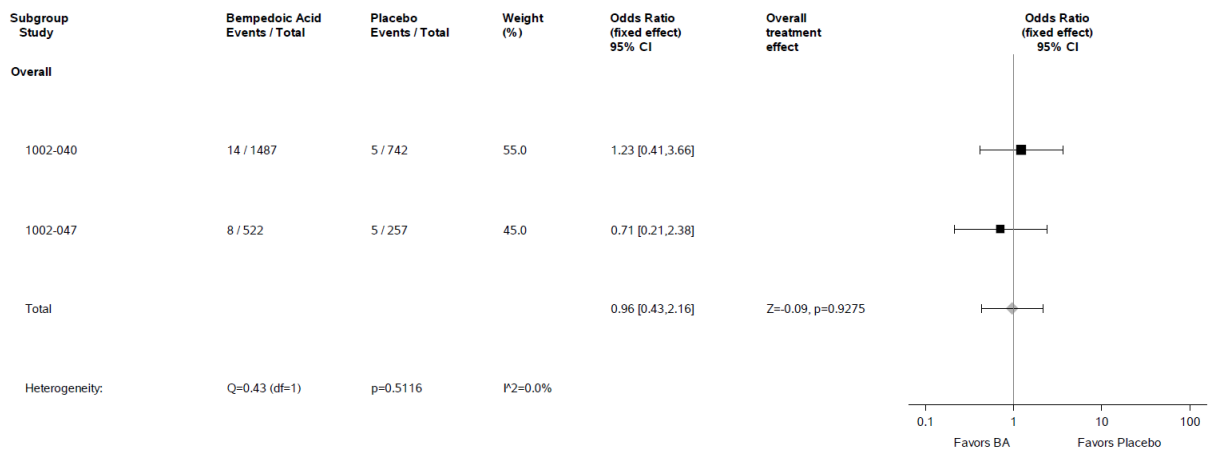


Abbildung 4-134: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Atemwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

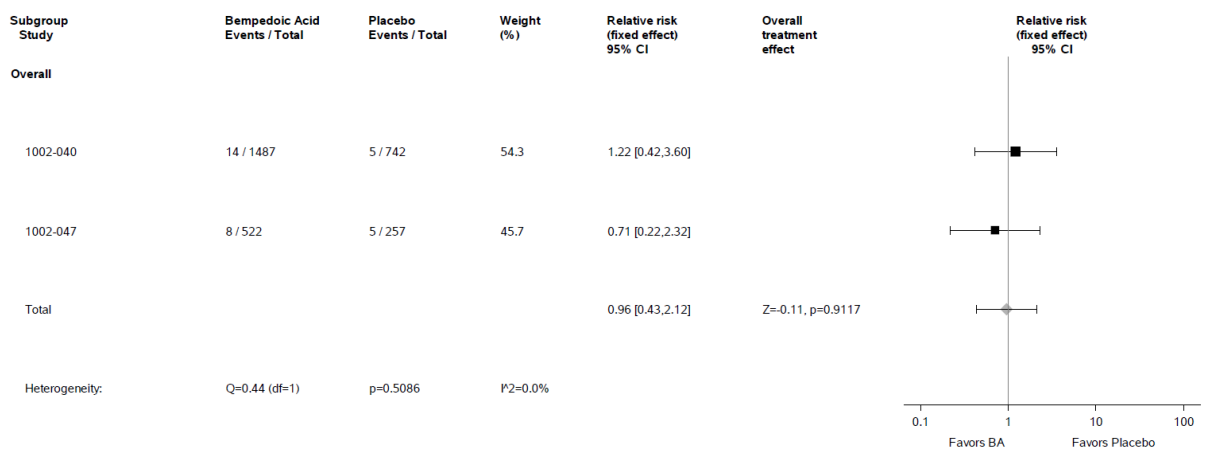


Abbildung 4-135: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Atemwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

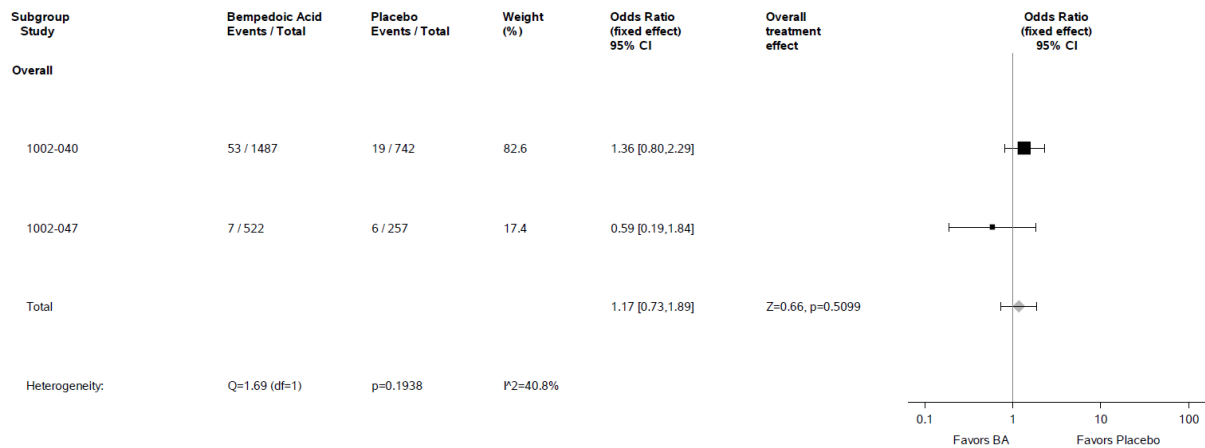


Abbildung 4-136: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Bronchitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

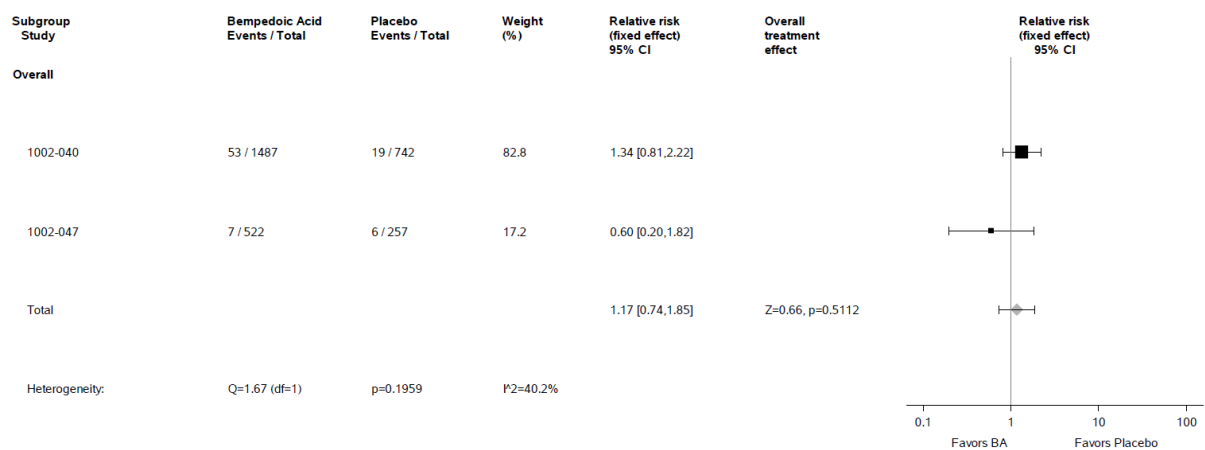


Abbildung 4-137: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Bronchitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

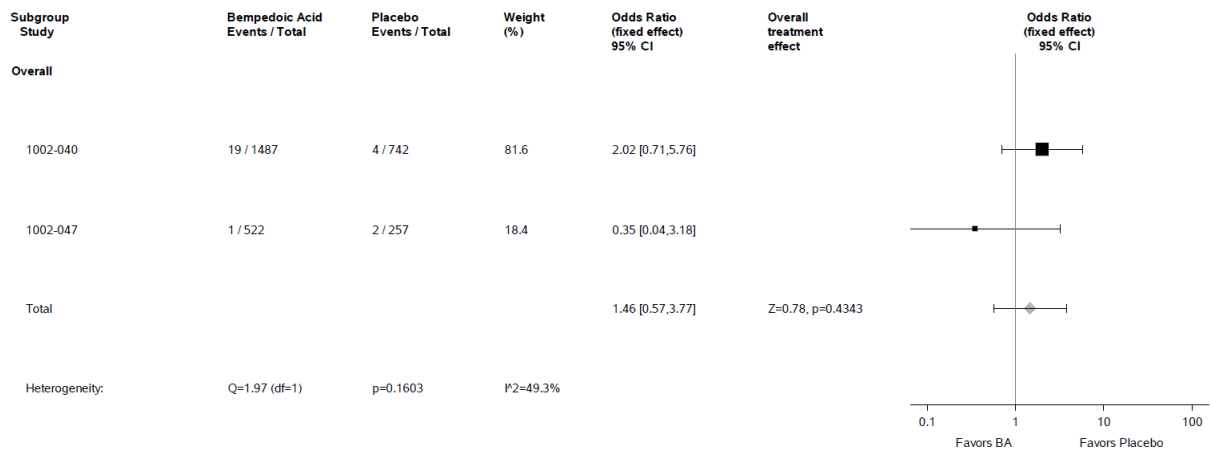


Abbildung 4-138: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroenteritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

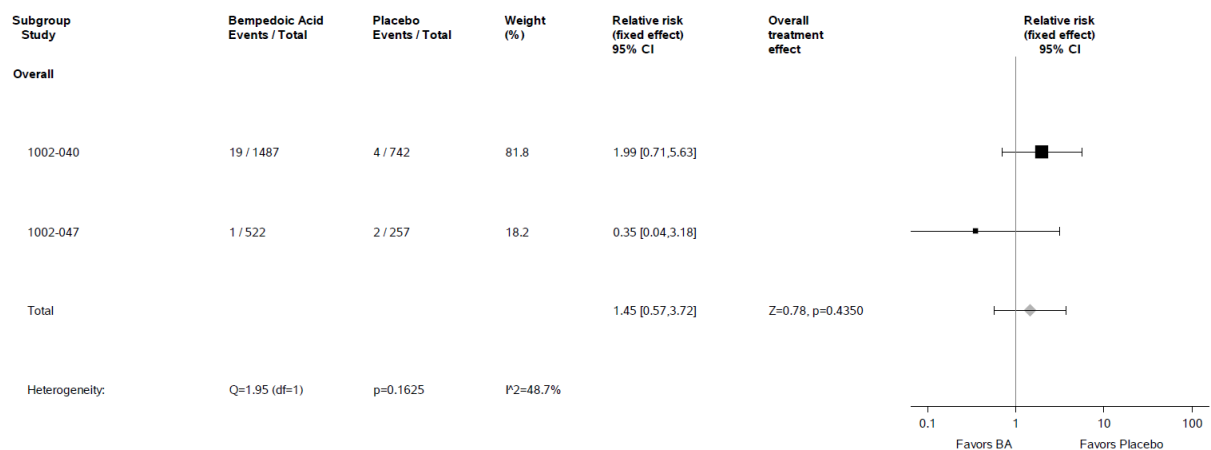


Abbildung 4-139: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gastroenteritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

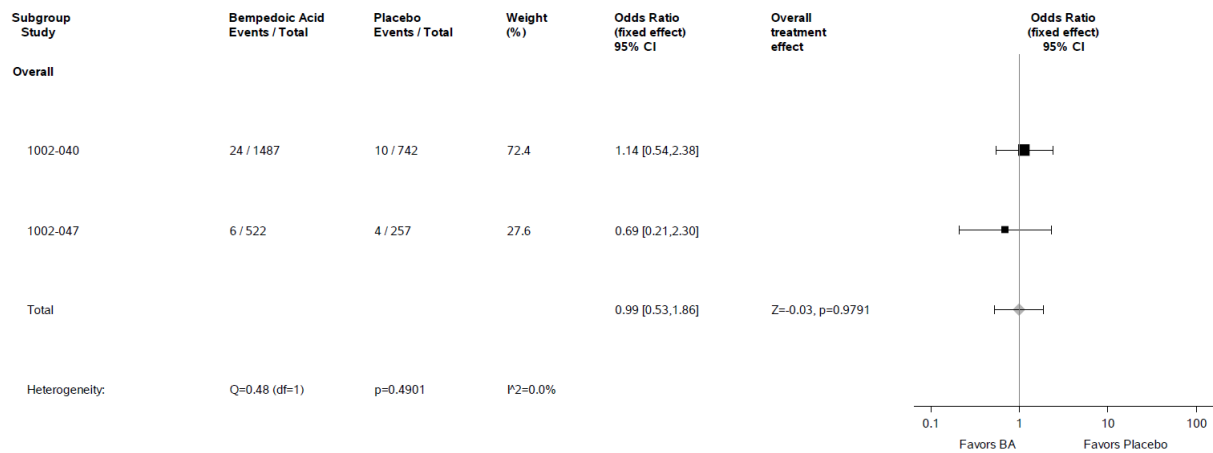


Abbildung 4-140: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Grippe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

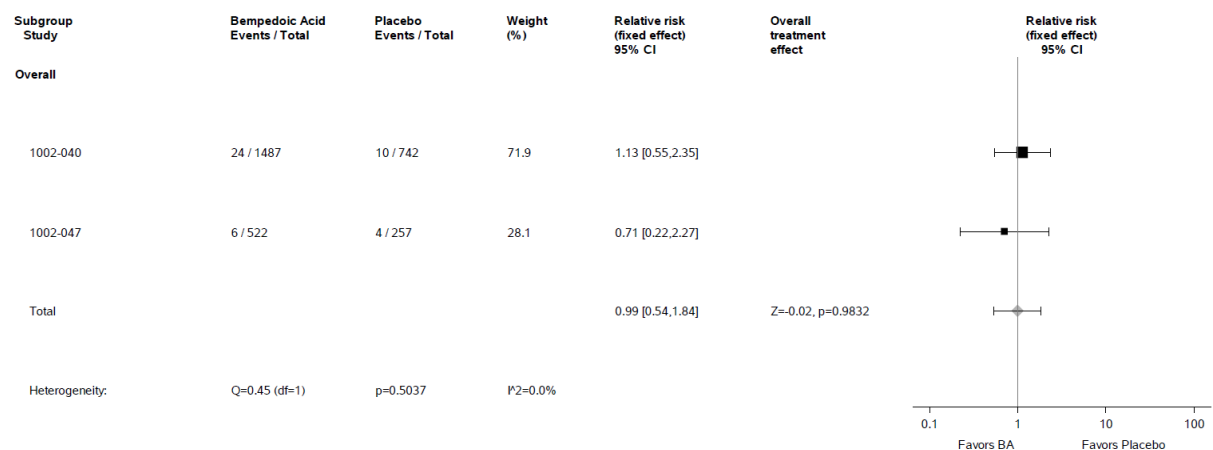


Abbildung 4-141: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Grippe“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

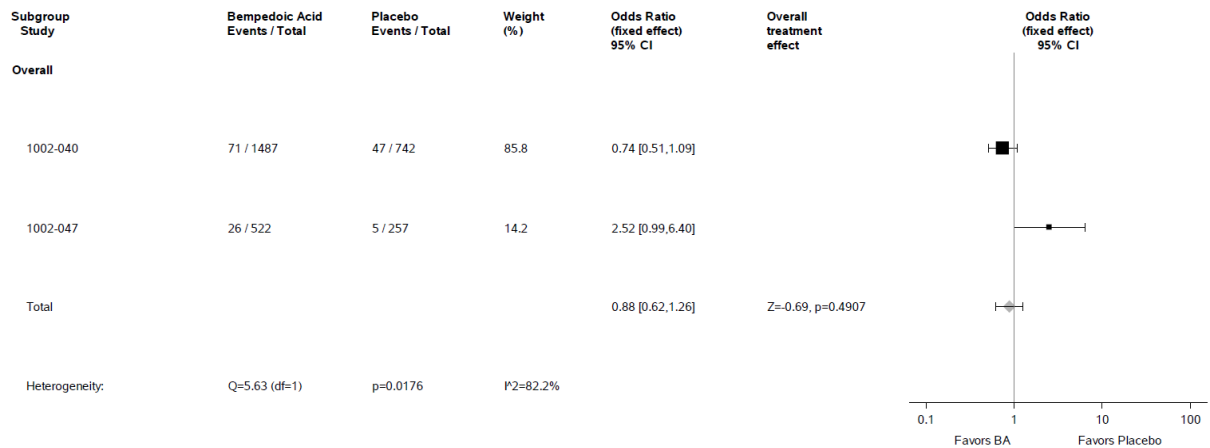


Abbildung 4-142: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Harnwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

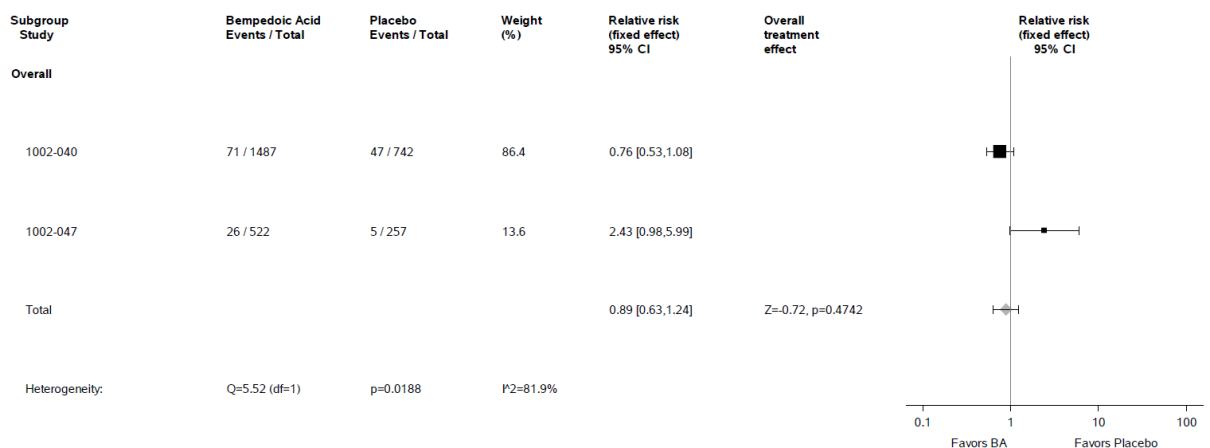


Abbildung 4-143: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Harnwegsinfektion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

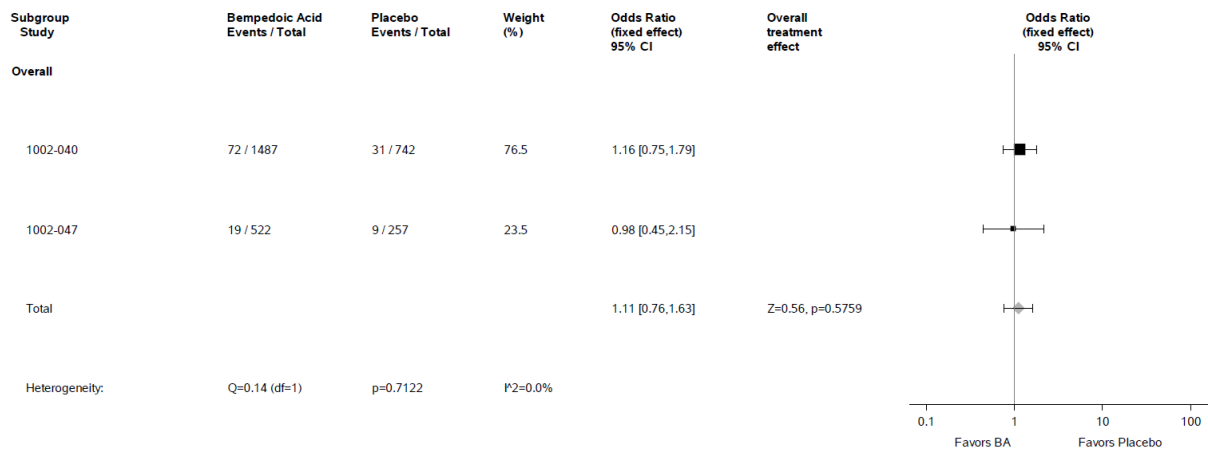


Abbildung 4-144: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der oberen Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

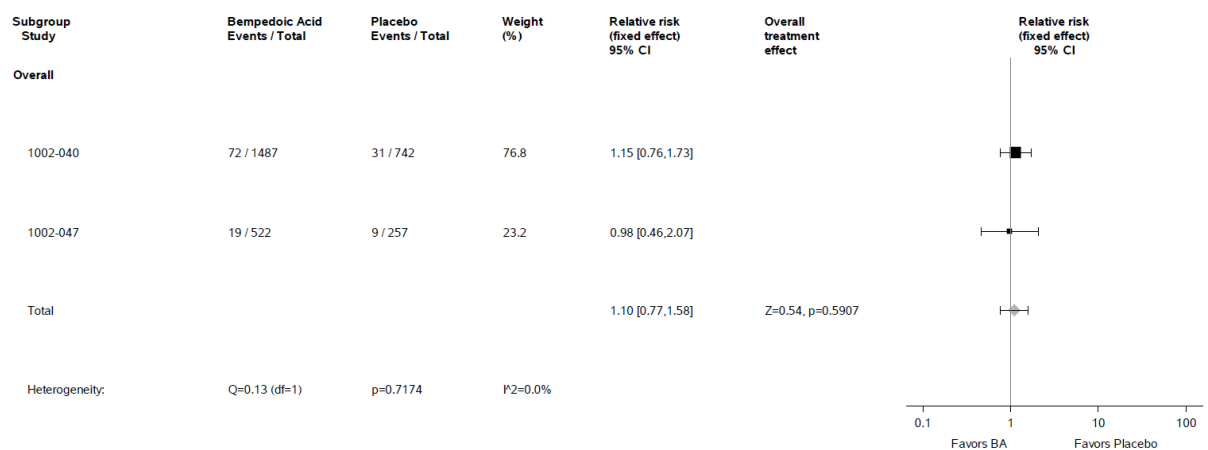


Abbildung 4-145: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der oberen Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

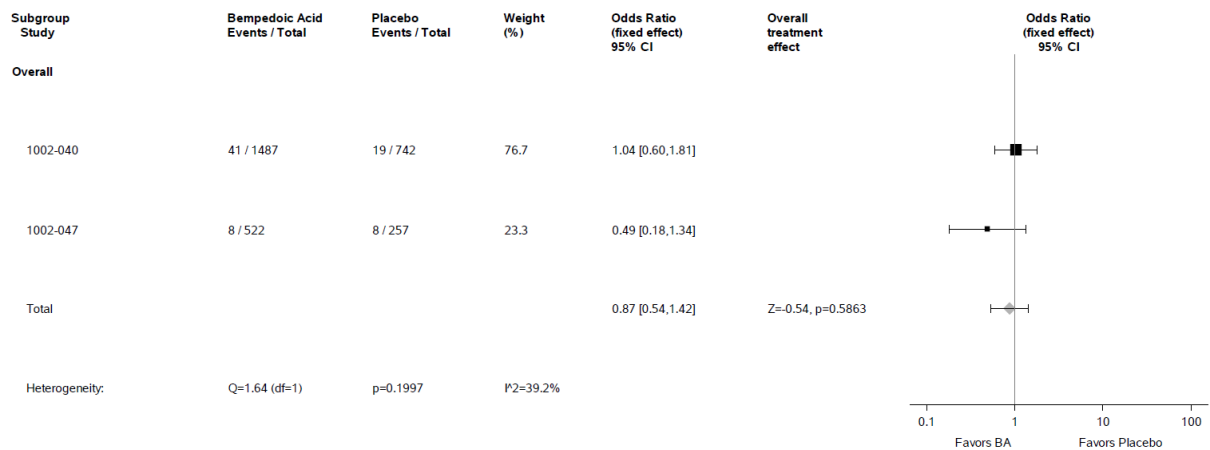


Abbildung 4-146: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der unteren Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

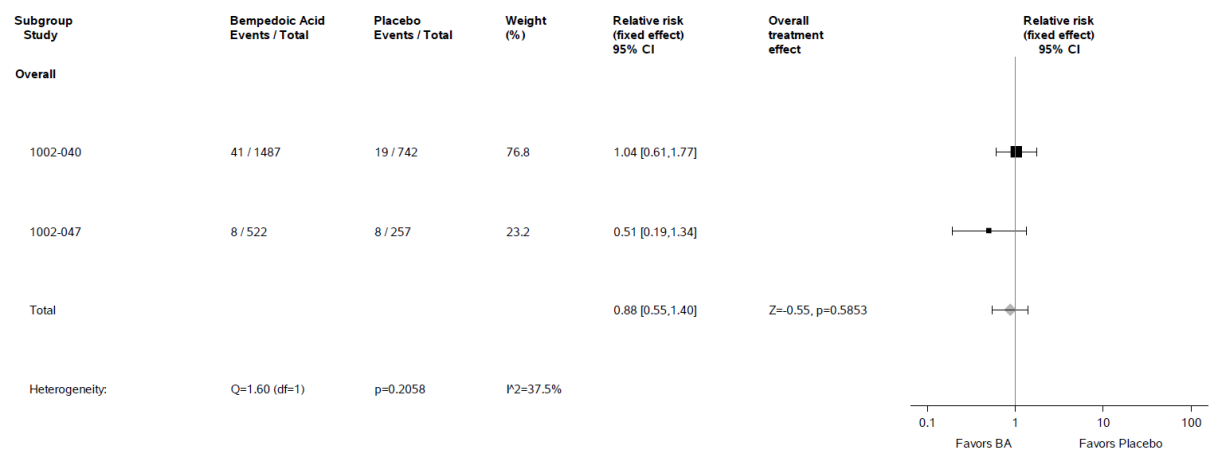


Abbildung 4-147: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Infektion der unteren Atemwege“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

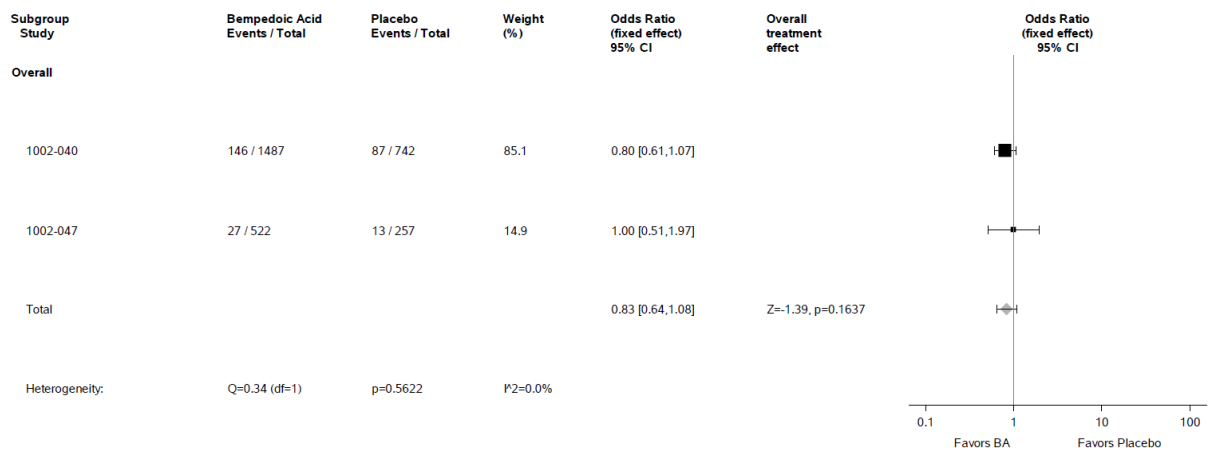


Abbildung 4-148: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Nasopharyngitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

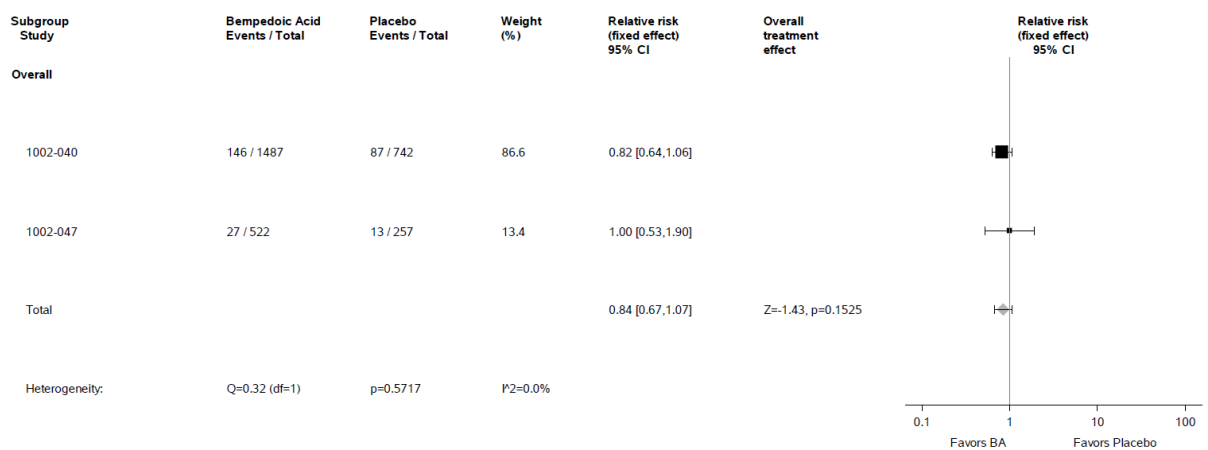


Abbildung 4-149: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Nasopharyngitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

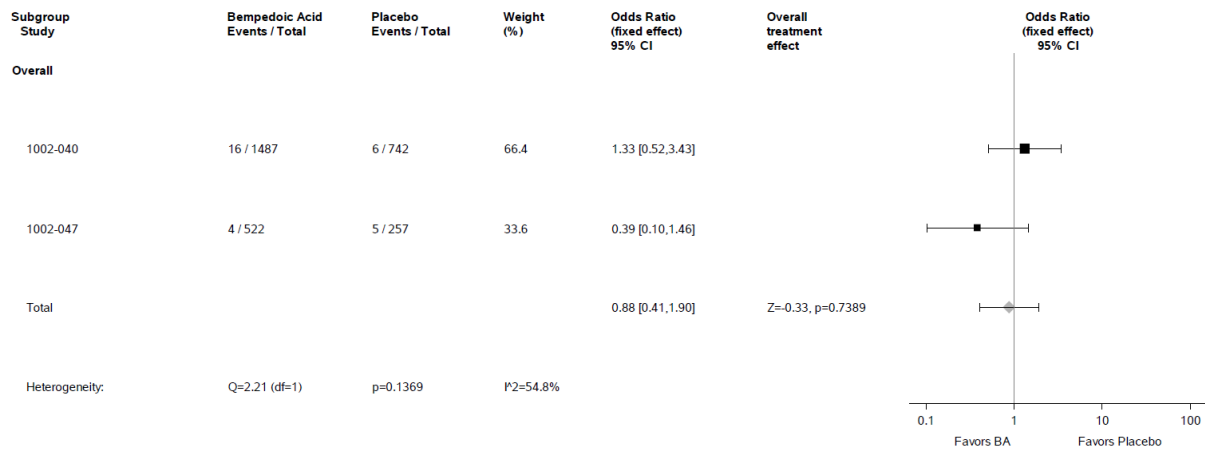


Abbildung 4-150: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Pneumonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

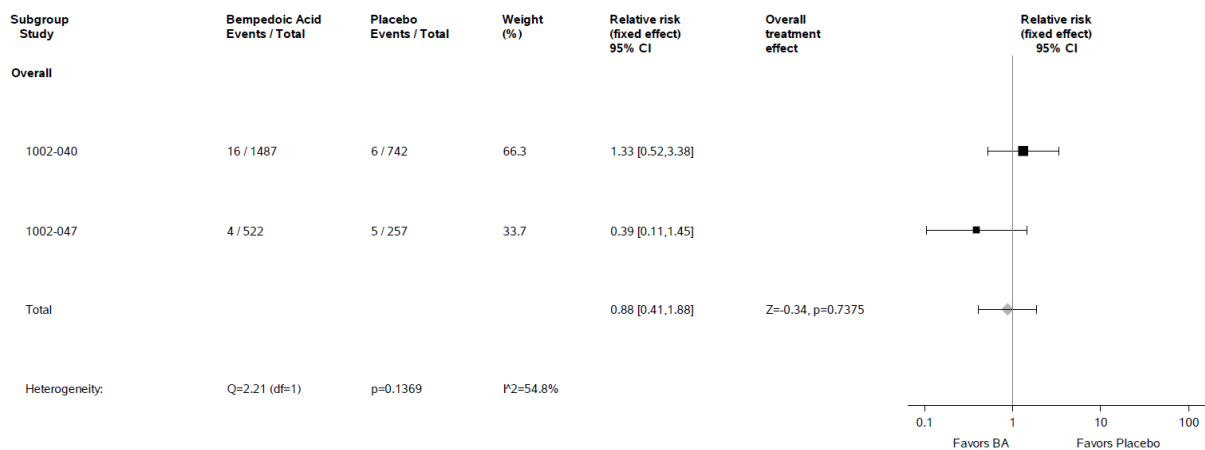


Abbildung 4-151: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Pneumonie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

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

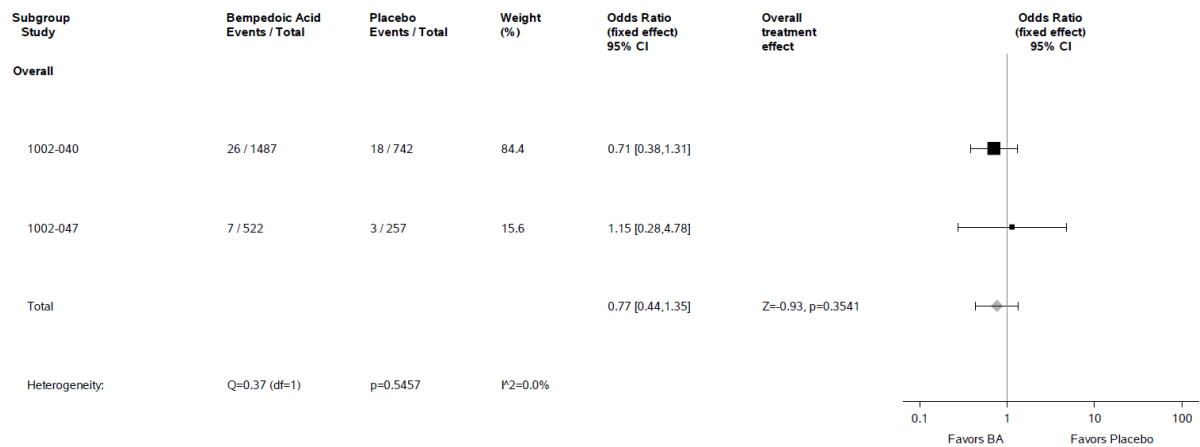


Abbildung 4-152: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Sinusitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

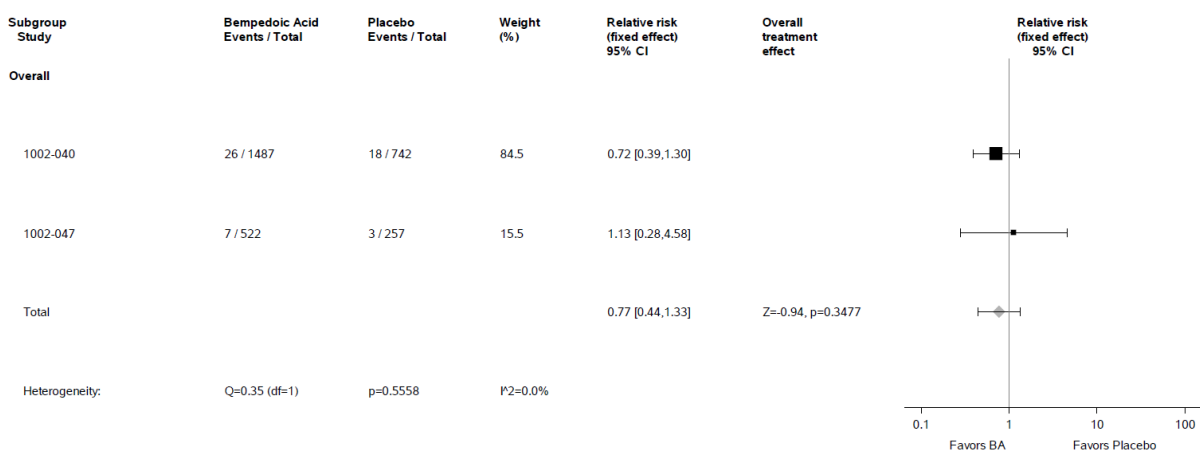


Abbildung 4-153: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Sinusitis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ($p = 0,8644$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Atemwegsinfektion** ($p = 0,9117$), **Bronchitis** ($p = 0,5112$), **Gastroenteritis** ($p = 0,4350$), **Grippe** ($p = 0,9832$), **Harnwegsinfektion** ($p = 0,4742$), **Infektion der oberen Atemwege** ($p = 0,5907$), **Infektion der unteren Atemwege** ($p = 0,5853$), **Nasopharyngitis** ($p = 0,1525$), **Pneumonie** ($p = 0,7375$) und **Sinusitis** ($p = 0,3477$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der

Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt, außer für Harnwegsinfektion ($p = 0,0188$; $I^2 = 81,9 \%$), jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Leber- und Gallenerkrankungen

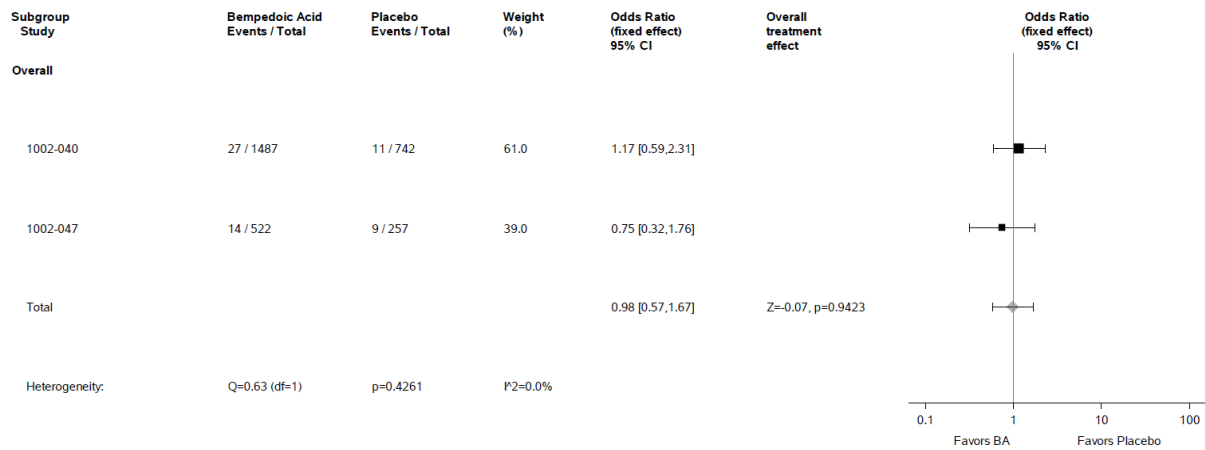


Abbildung 4-154: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

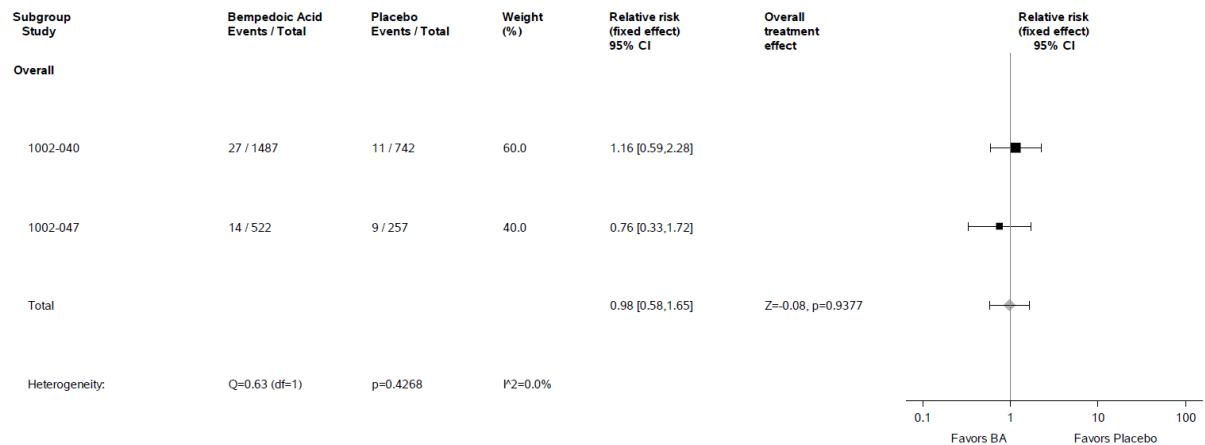


Abbildung 4-155: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

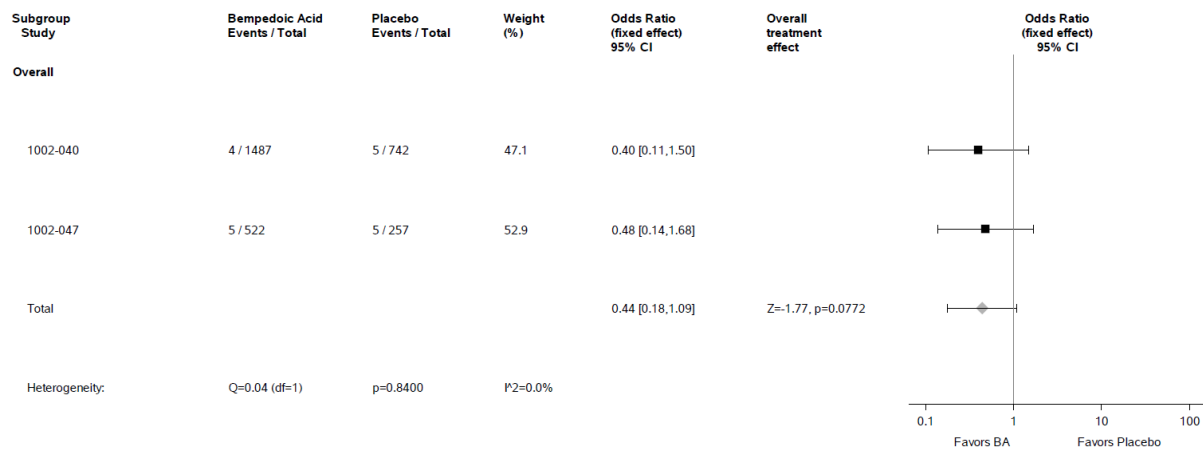


Abbildung 4-156: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Steatosis hepatis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

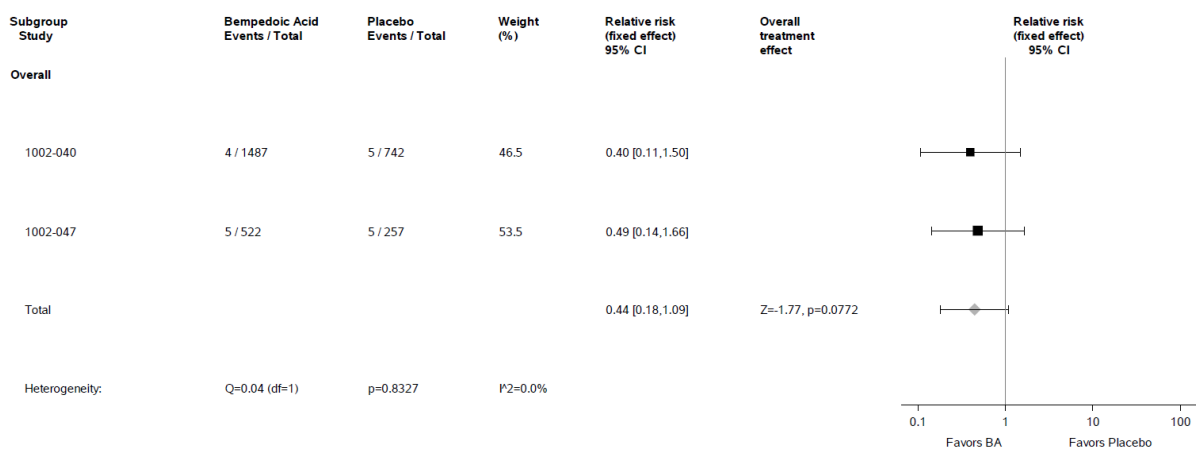


Abbildung 4-157: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Steatosis hepatis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Leber- und Gallenerkrankungen** ($p = 0,9377$) noch für das zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Steatosis hepatis** ($p = 0,0772$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils keinen Hinweis auf Heterogenität vor.

Psychiatrische Erkrankungen

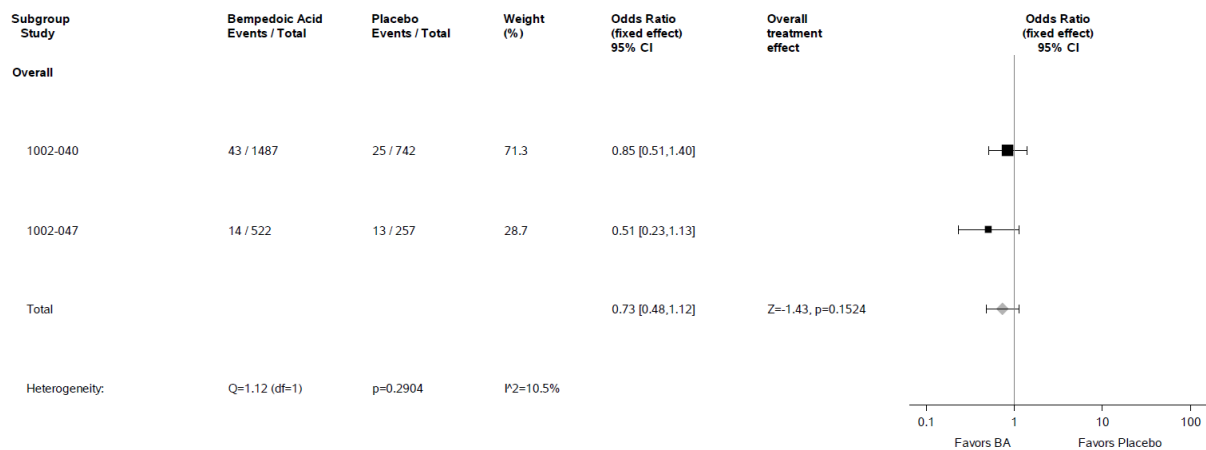


Abbildung 4-158: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

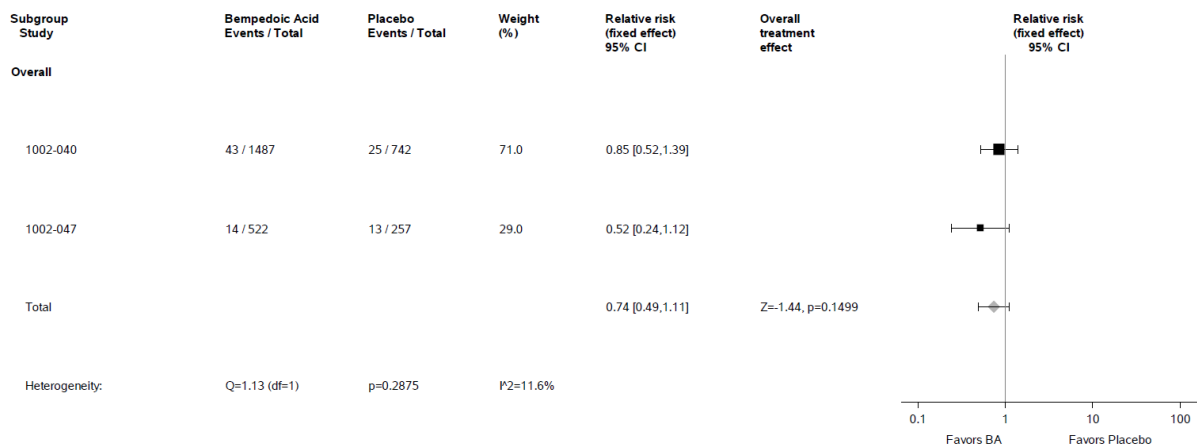


Abbildung 4-159: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

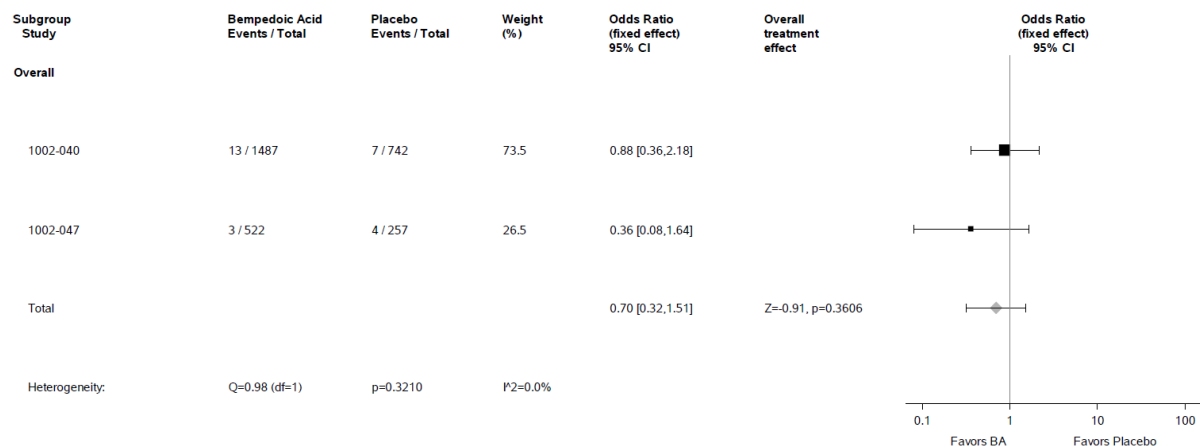


Abbildung 4-160: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schlaflosigkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

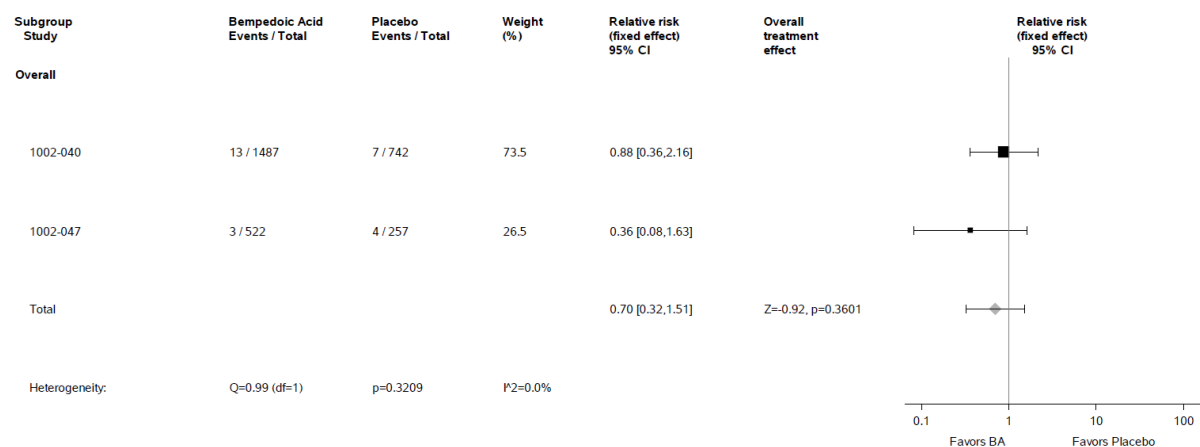


Abbildung 4-161: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schlaflosigkeit“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte weder für das UE nach MedDRA-SOC **Psychiatrische Erkrankungen** ($p = 0,1499$) noch für das zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Schlaflosigkeit** ($p = 0,3601$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

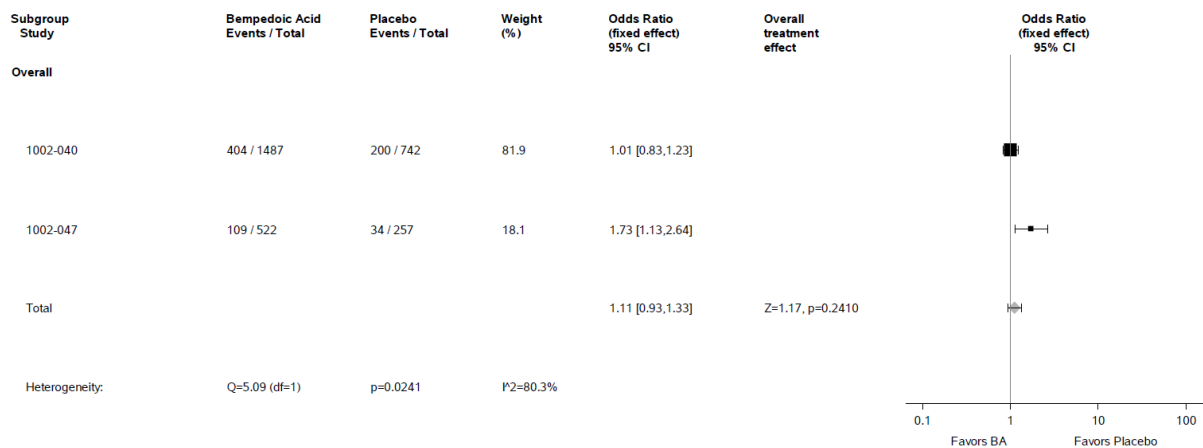


Abbildung 4-162: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

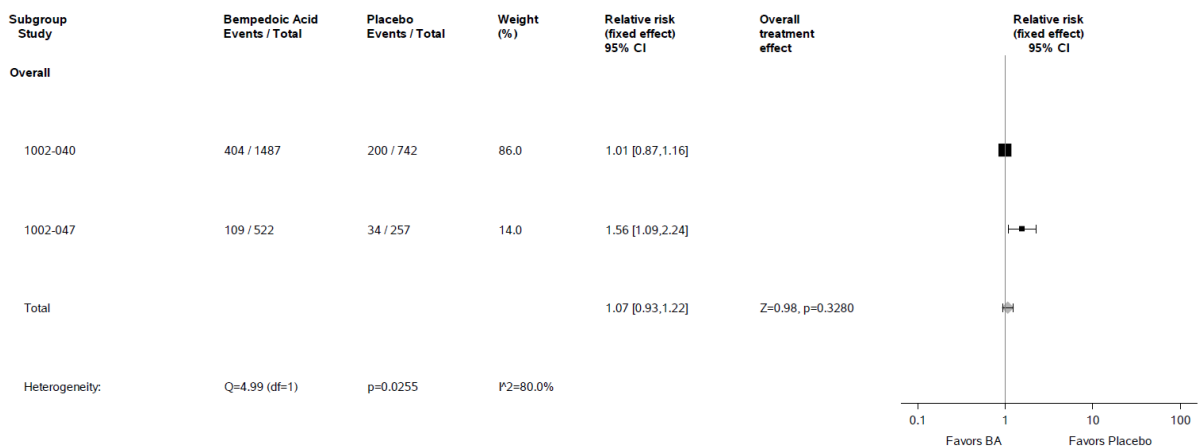


Abbildung 4-163: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

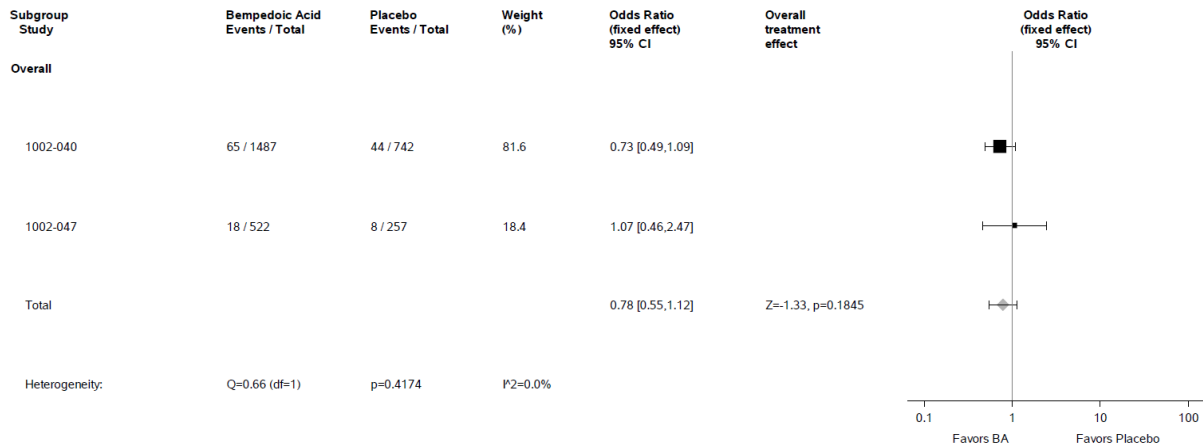


Abbildung 4-164: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Arthralgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

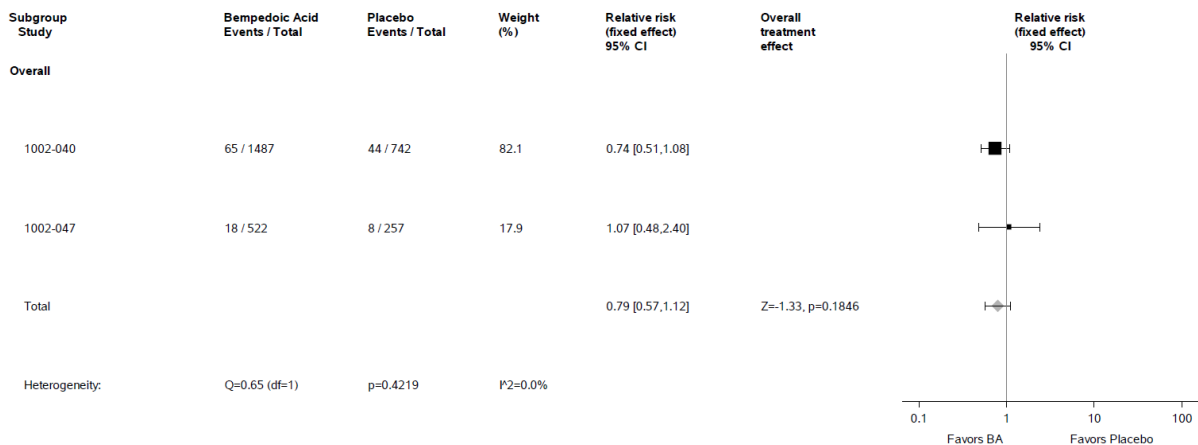


Abbildung 4-165: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Arthralgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

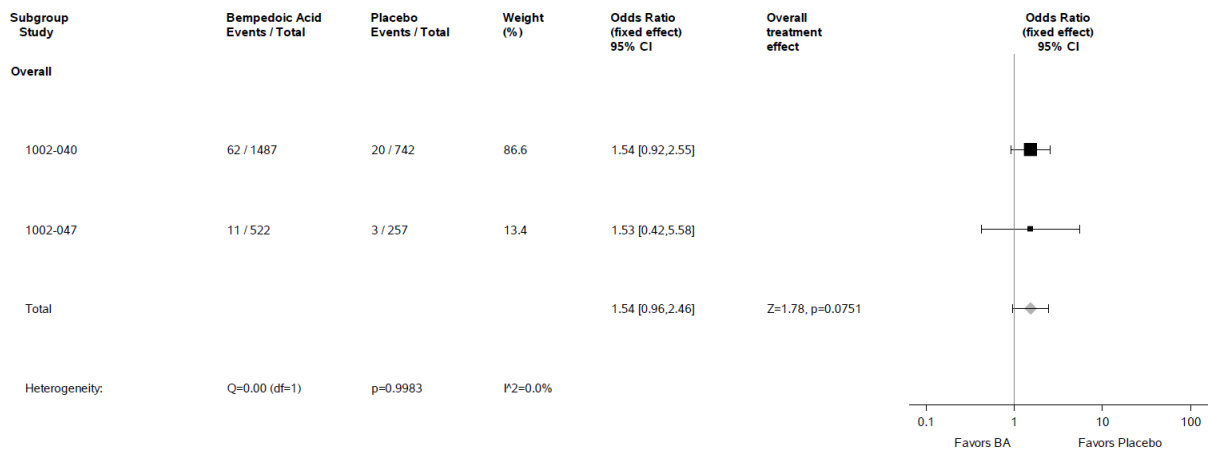


Abbildung 4-166: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Muskelspasmen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

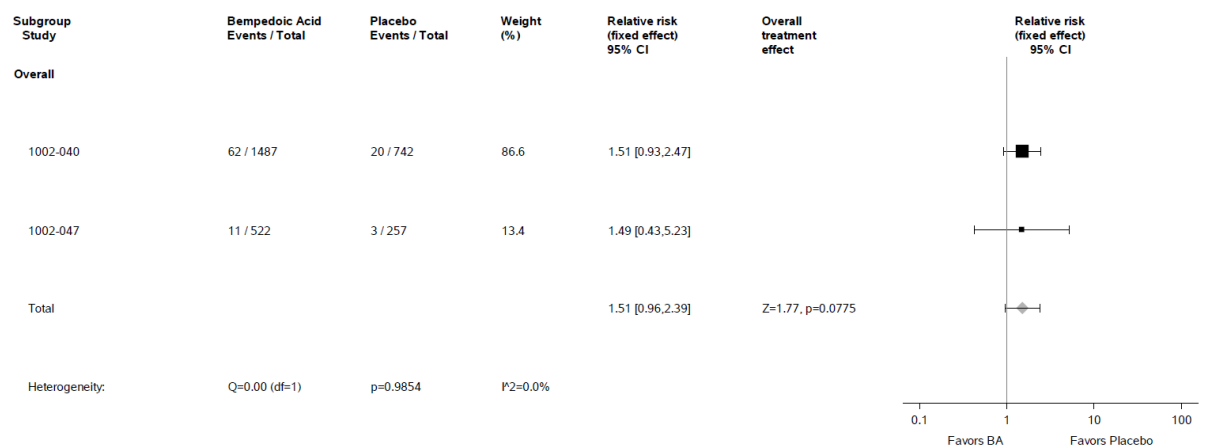


Abbildung 4-167: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Muskelspasmen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

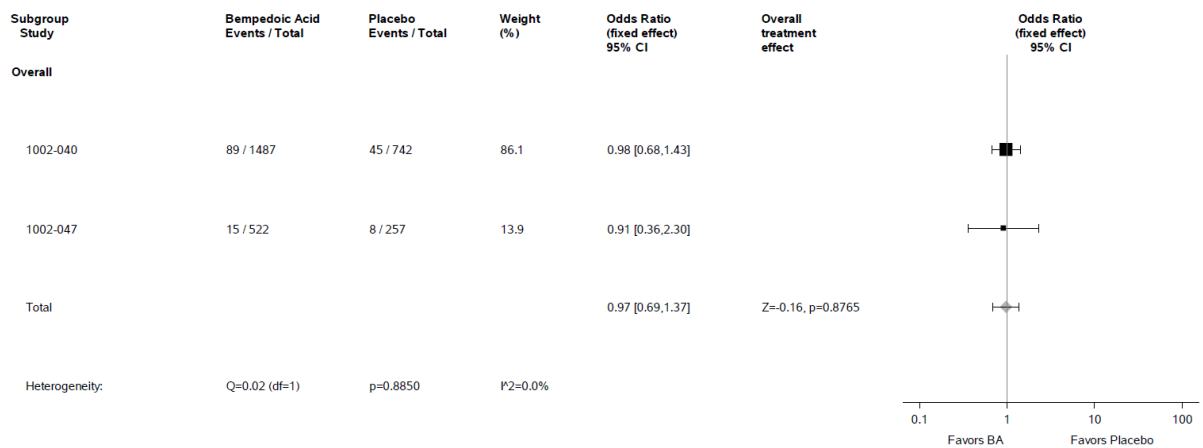


Abbildung 4-168: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Myalgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

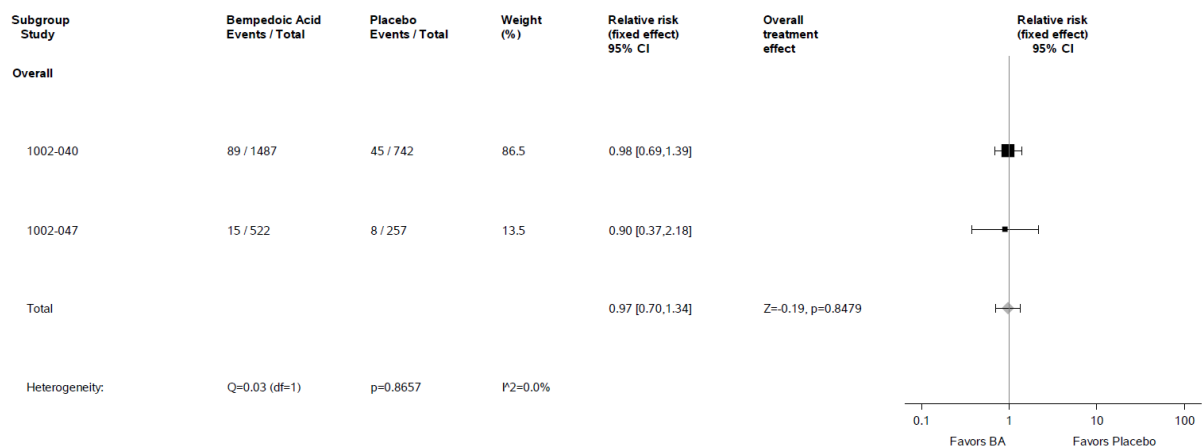


Abbildung 4-169: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Myalgie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

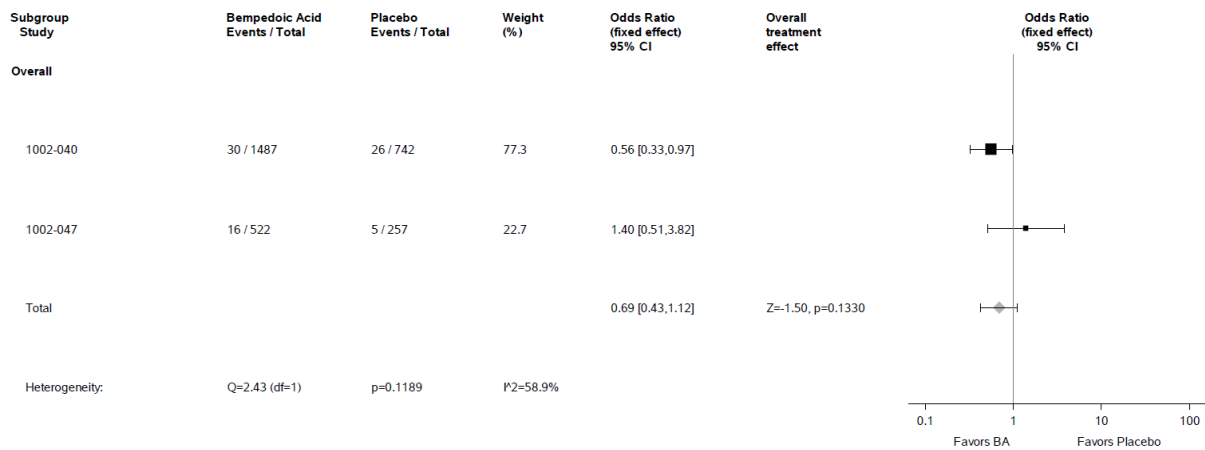


Abbildung 4-170: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Osteoarthritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

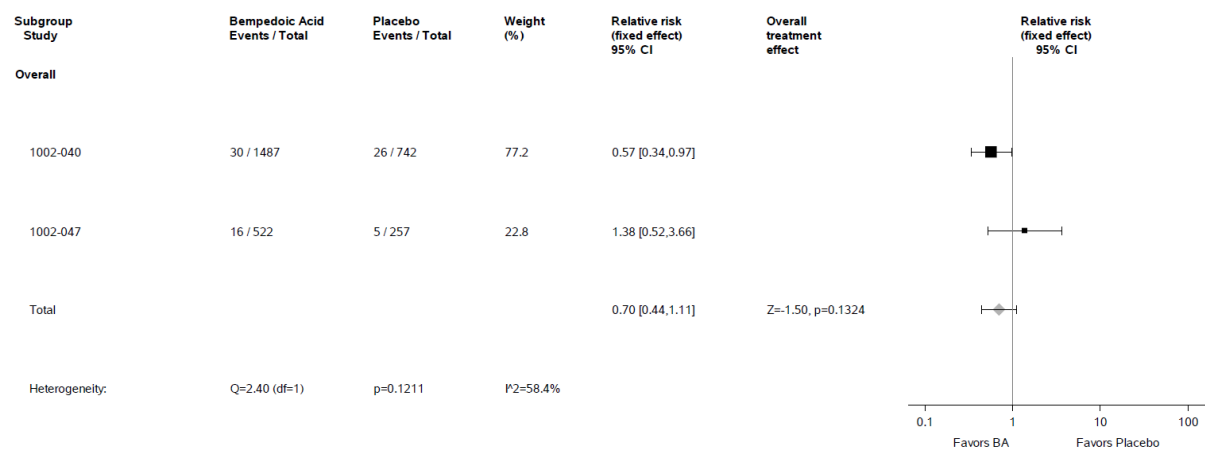


Abbildung 4-171: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Osteoarthritis“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

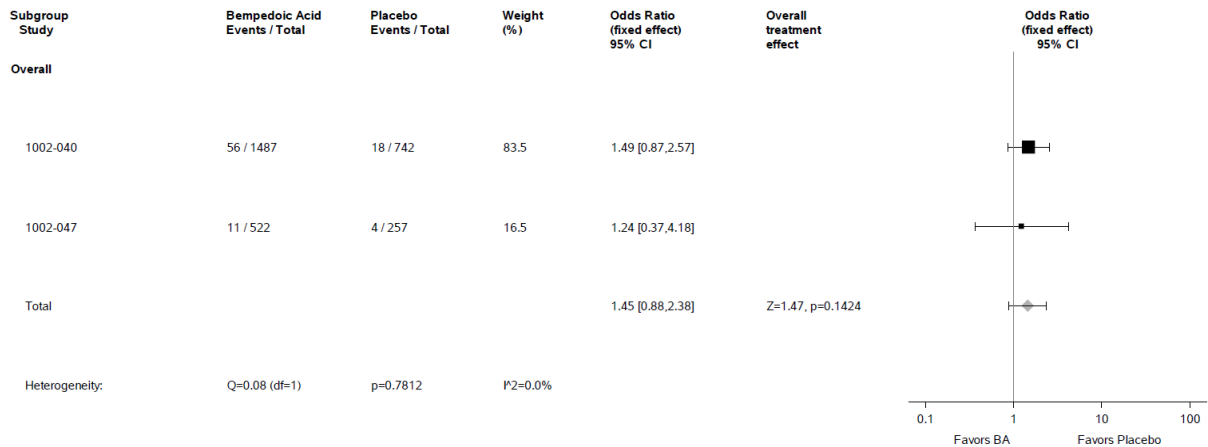


Abbildung 4-172: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Rückenschmerzen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

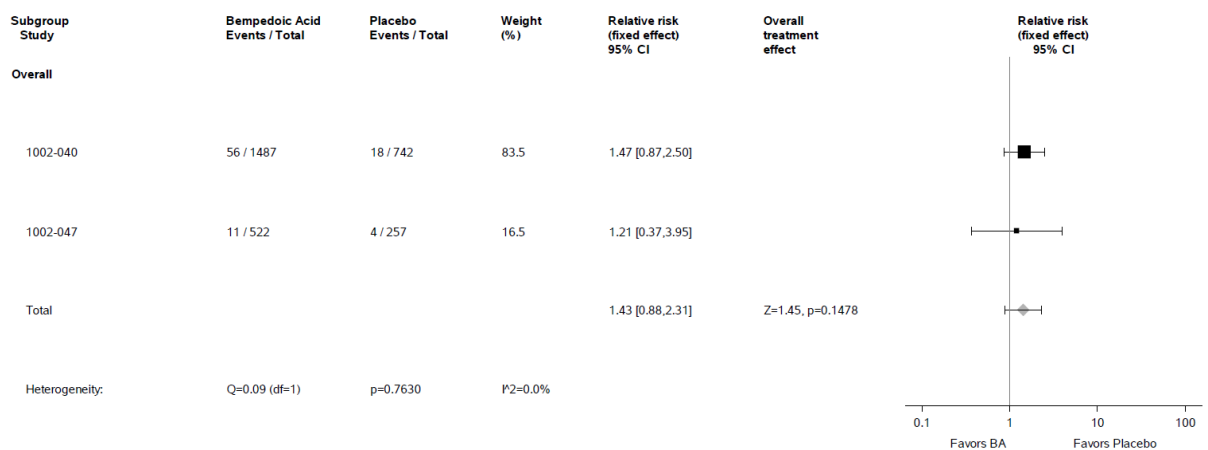


Abbildung 4-173: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Rückenschmerzen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

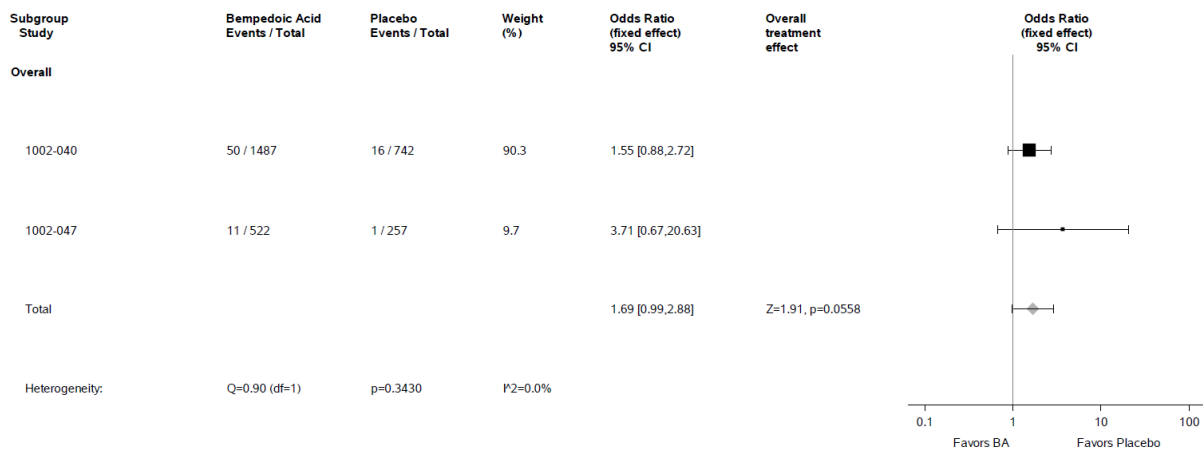


Abbildung 4-174: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerz in einer Extremität“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

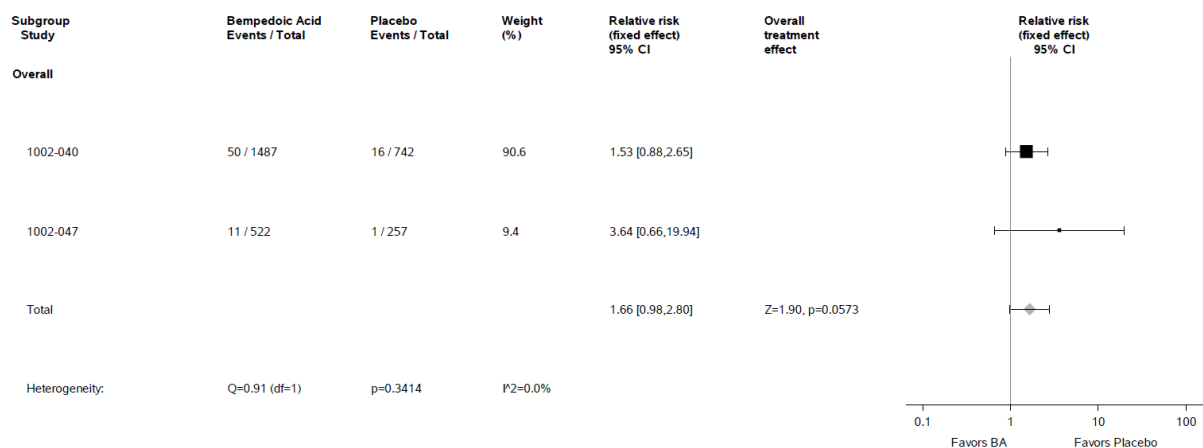


Abbildung 4-175: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerz in einer Extremität“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

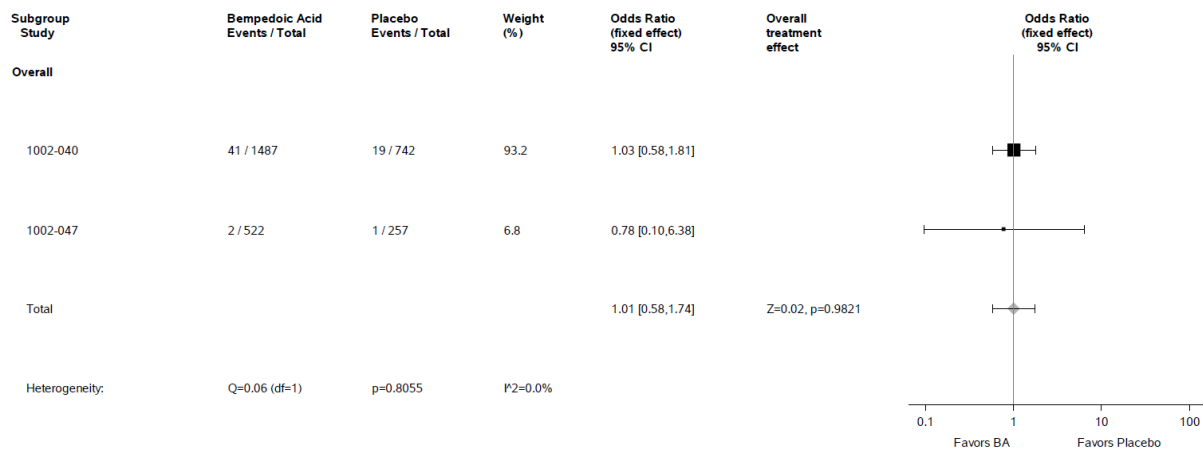


Abbildung 4-176: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

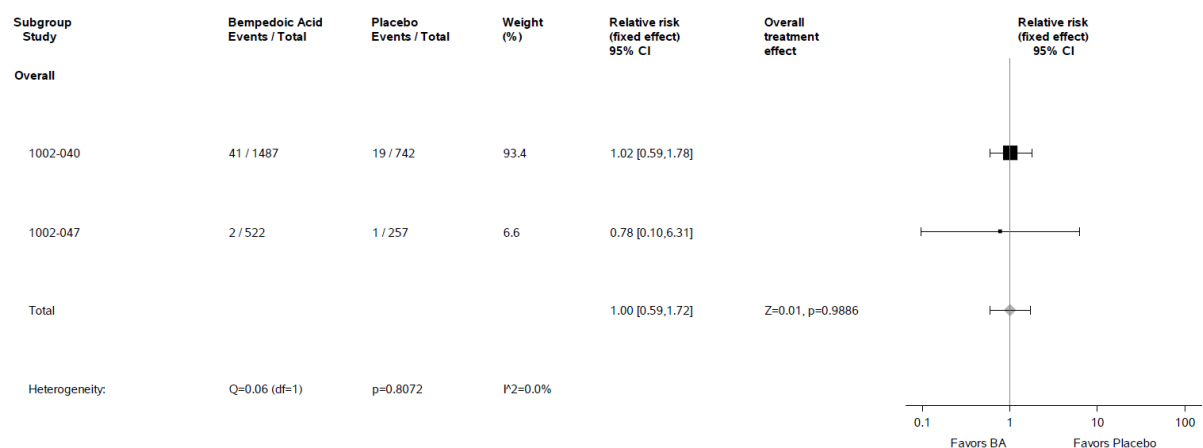


Abbildung 4-177: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** ($p = 0,3280$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Arthralgie** ($p = 0,1846$), **Muskelspasmen** ($p = 0,0775$), **Myalgie** ($p = 0,8479$), **Osteoarthrose** ($p = 0,1324$), **Rückenschmerzen** ($p = 0,1478$), **Schmerz in einer Extremität** ($p = 0,0573$) und **Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems** ($p = 0,9886$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Für die MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ist die

Heterogenität als bedeutsam einzustufen ($p = 0,0255$; $I^2 = 80,0 \%$). Bei allen zugehörigen MedDRA-PT gibt es jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

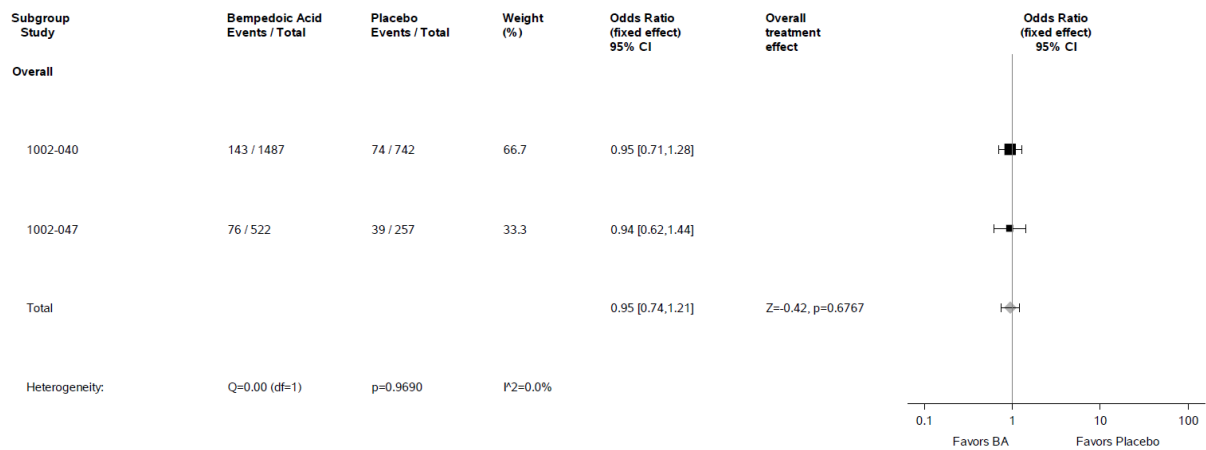


Abbildung 4-178: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

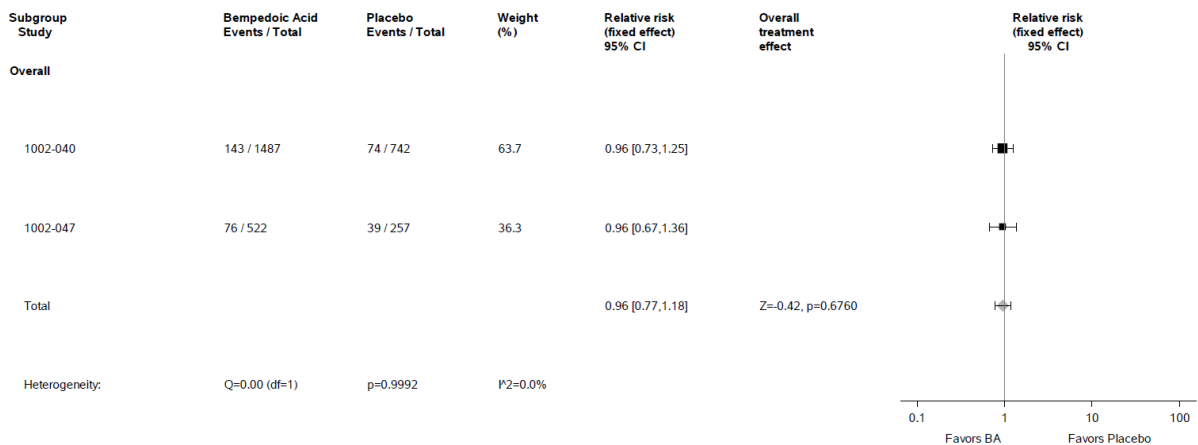


Abbildung 4-179: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

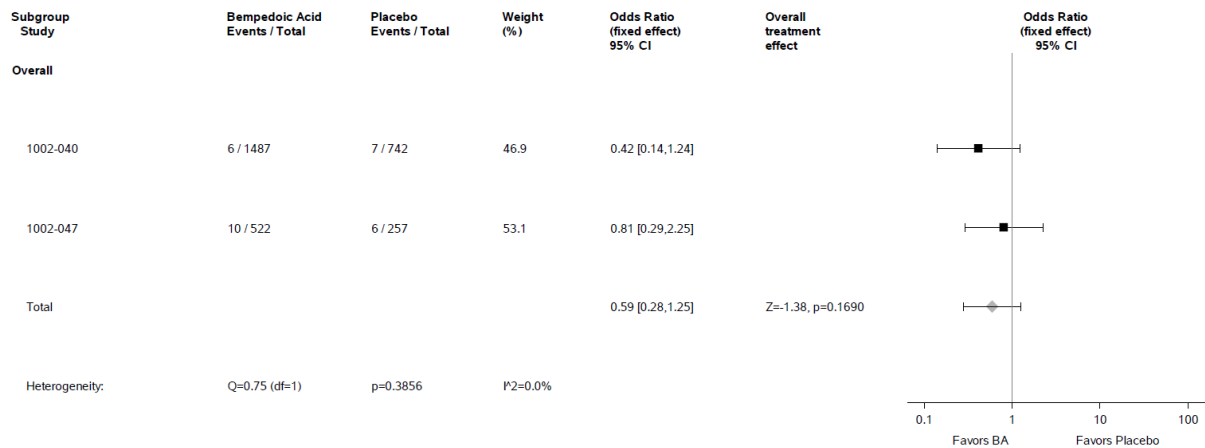


Abbildung 4-180: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

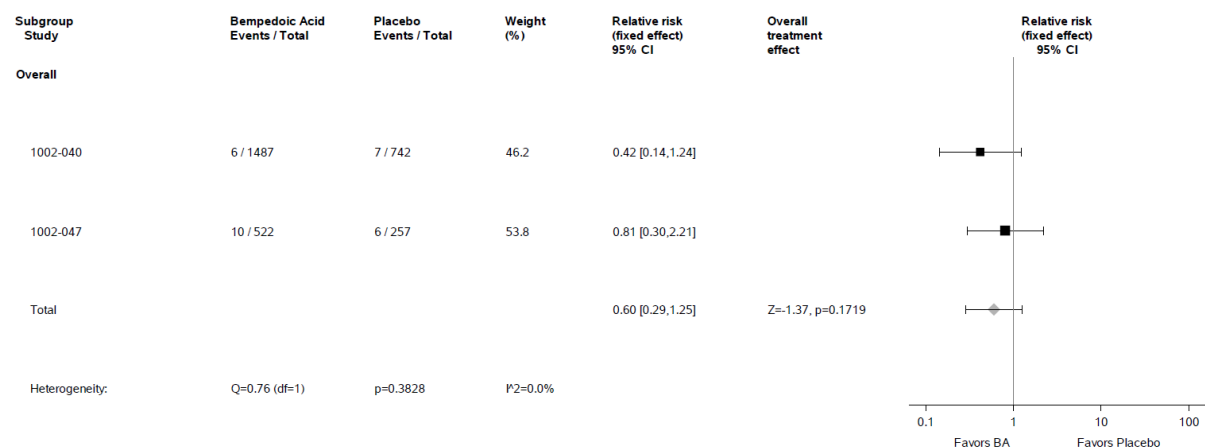


Abbildung 4-181: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

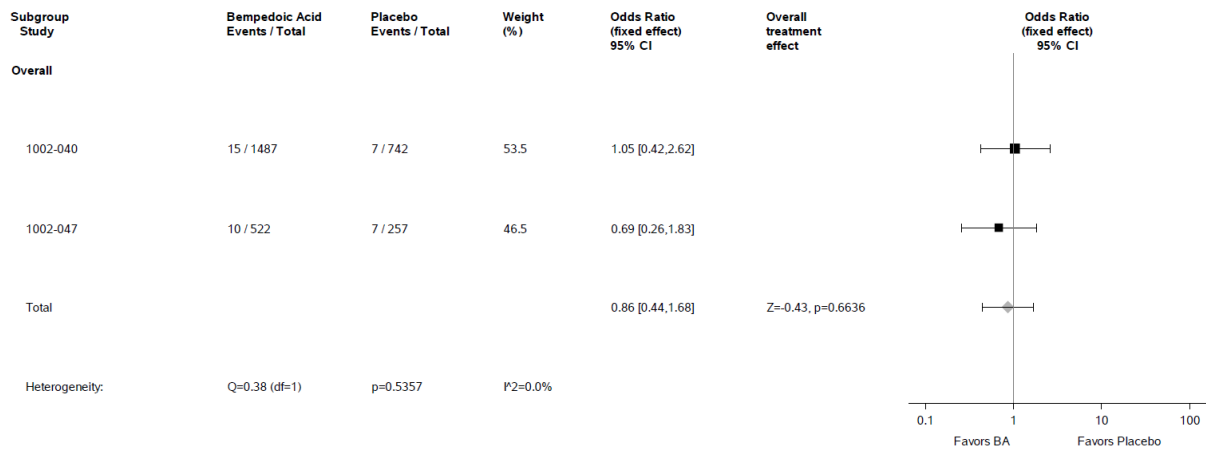


Abbildung 4-182: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus Typ 2“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

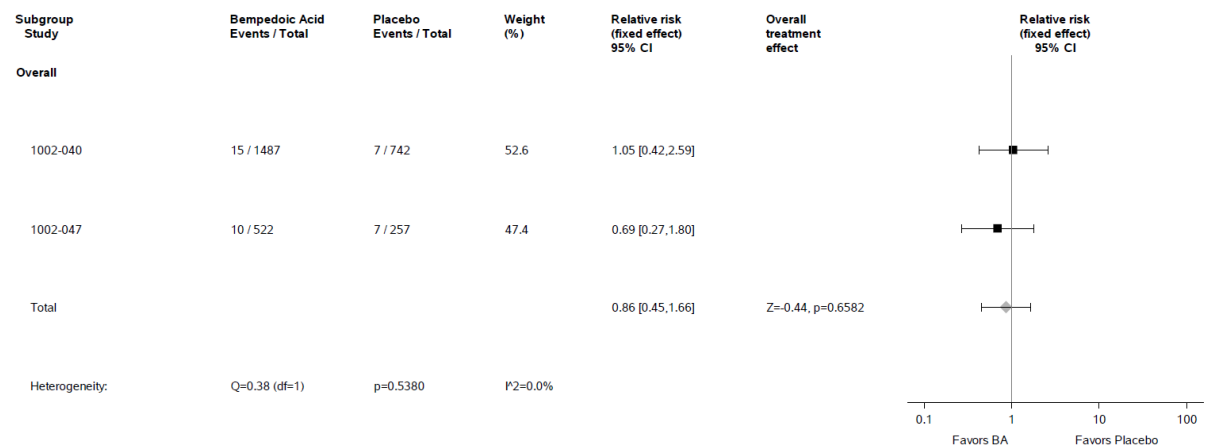


Abbildung 4-183: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Diabetes mellitus Typ 2“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

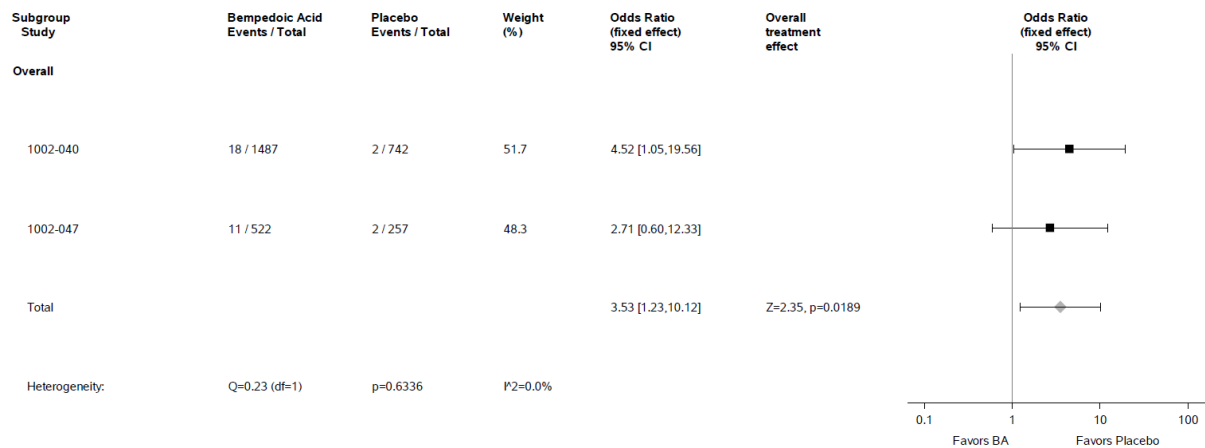


Abbildung 4-184: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Gicht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

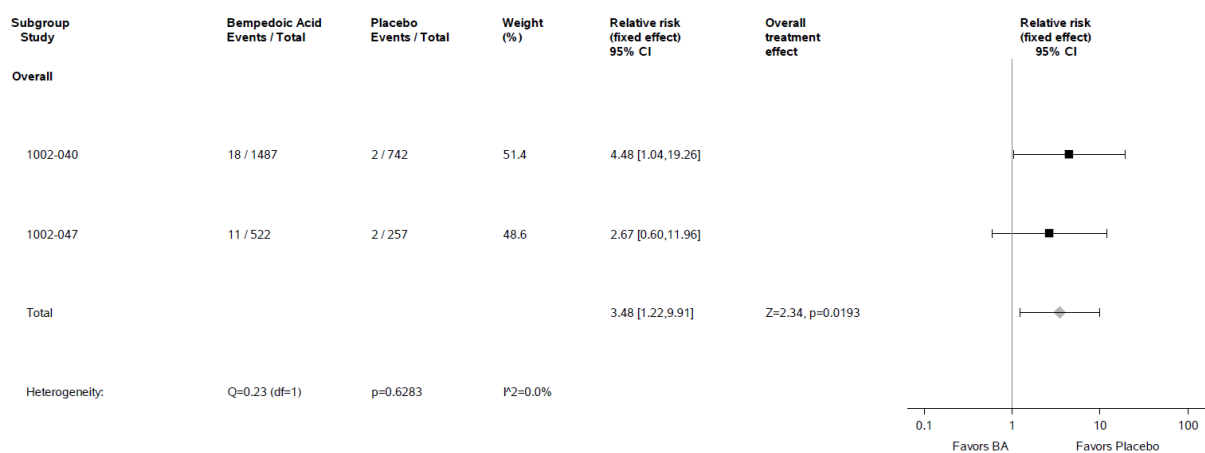


Abbildung 4-185: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Gicht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

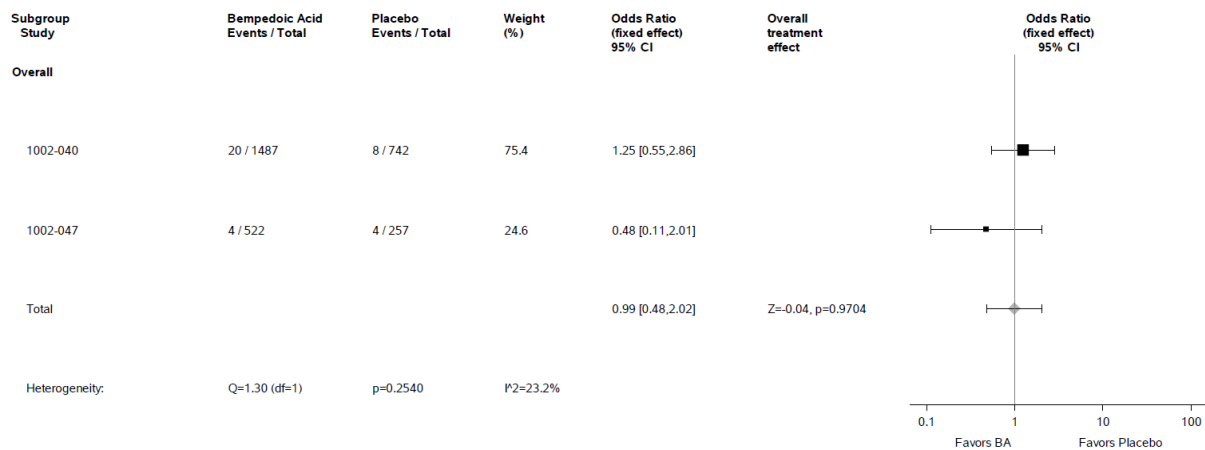


Abbildung 4-186: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperkaliämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

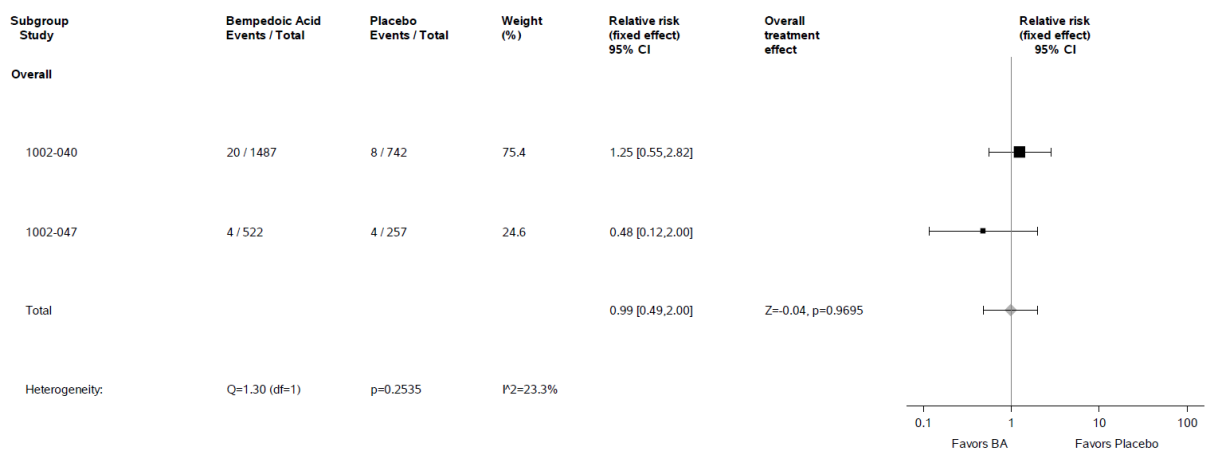


Abbildung 4-187: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperkaliämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

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

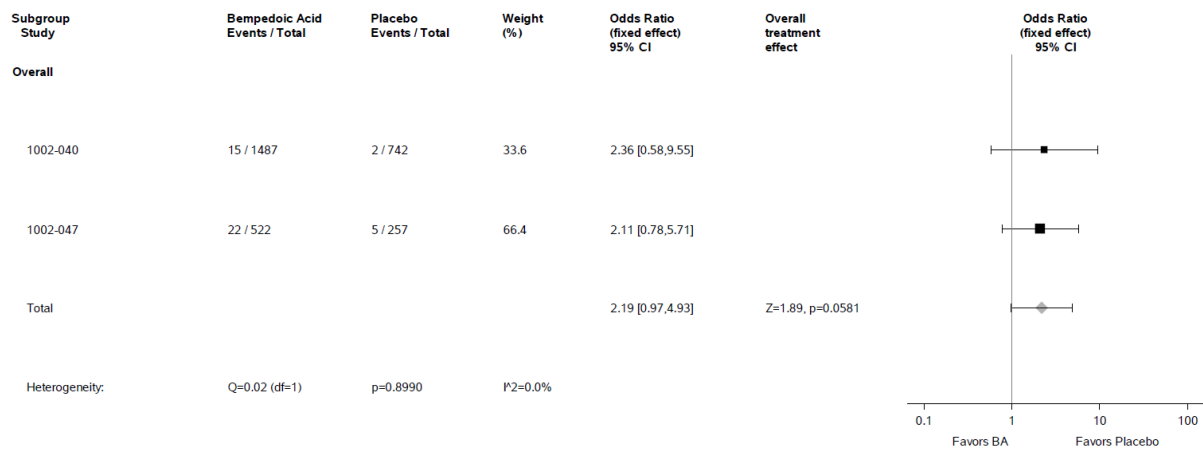


Abbildung 4-188: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperurikämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

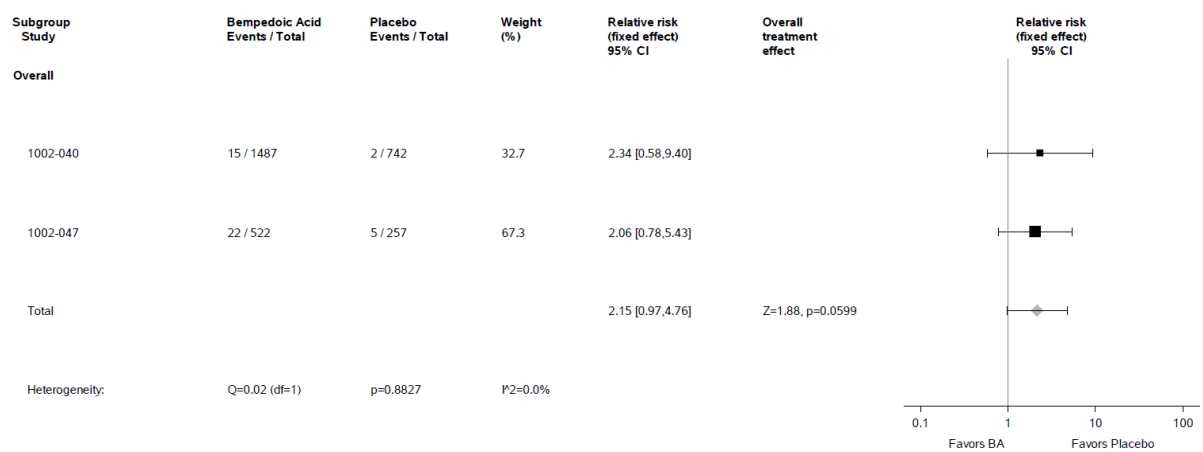


Abbildung 4-189: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hyperurikämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

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

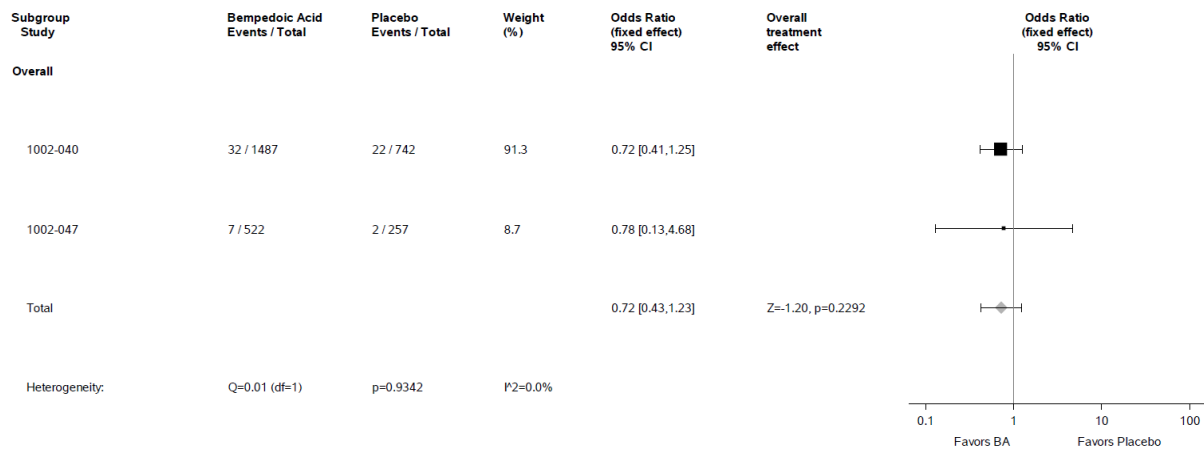


Abbildung 4-190: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoglykämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

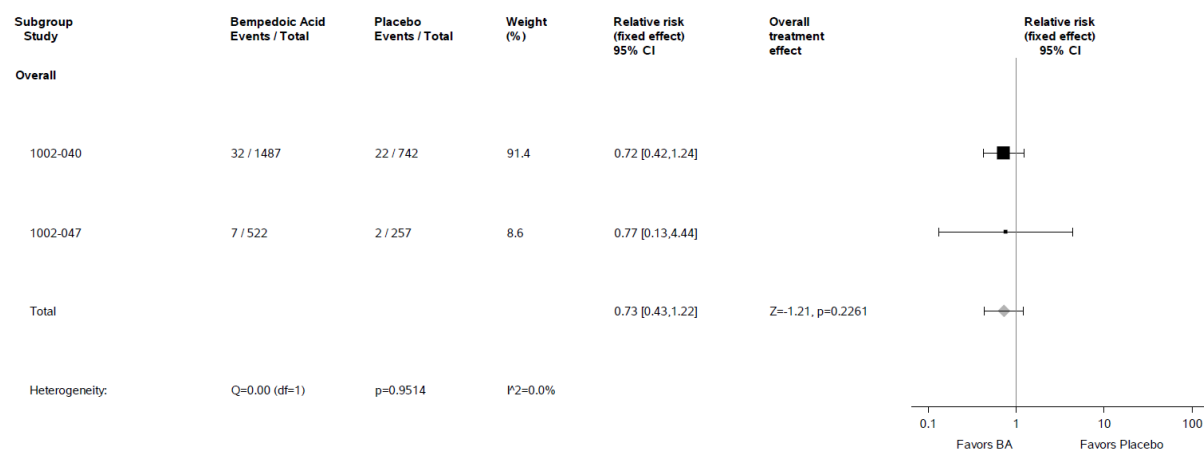


Abbildung 4-191: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Hypoglykämie“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** ($p = 0,6760$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Diabetes mellitus** ($p = 0,1719$), **Diabetes mellitus Typ 2** ($p = 0,6582$), **Hyperkaliämie** ($p = 0,9695$), **Hyperurikämie** ($p = 0,0599$) und **Hypoglykämie** ($p = 0,2261$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Bei dem UE nach MedDRA-PT **Gicht** bestand hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0193$; Abbildung

4-185). Das RR beträgt 3,48 (95%-KI: [1,22; 9,91]). Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Untersuchungen

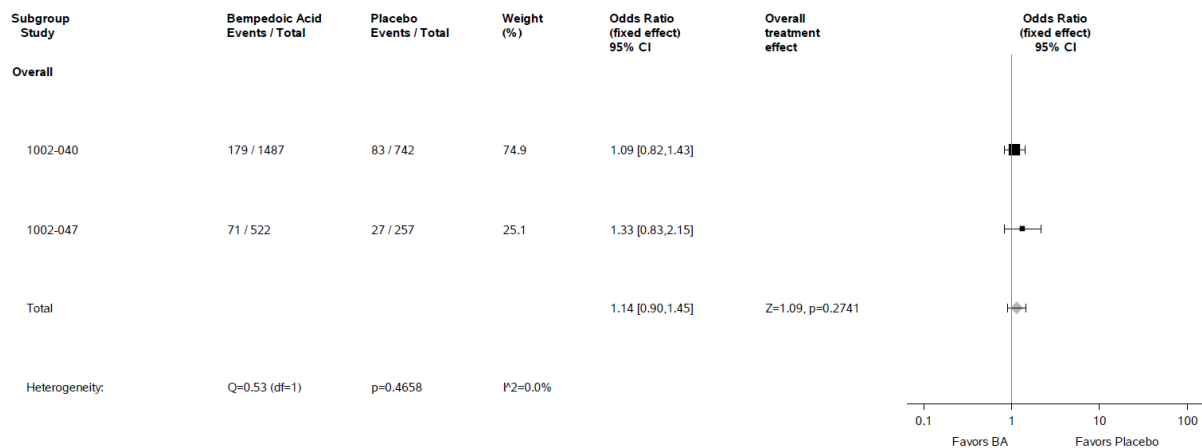


Abbildung 4-192: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Untersuchungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

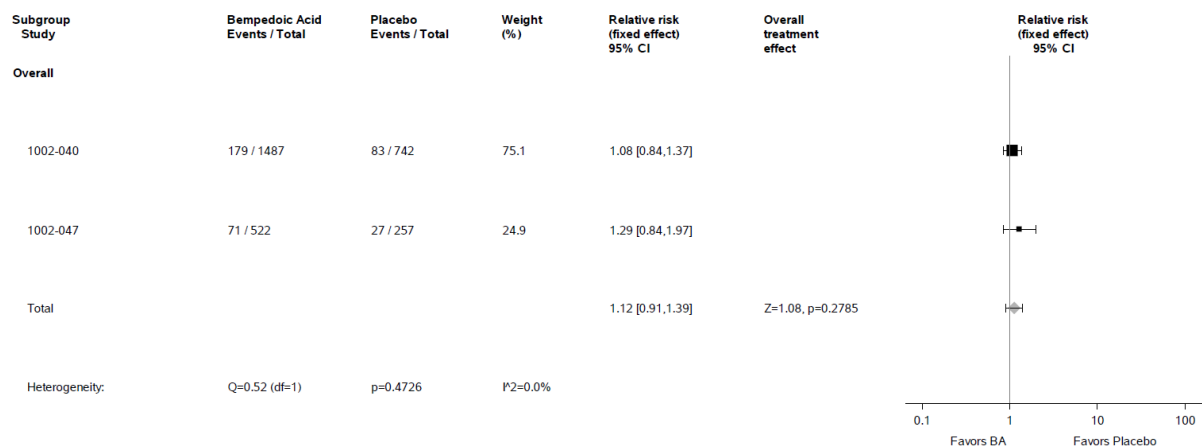


Abbildung 4-193: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Untersuchungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

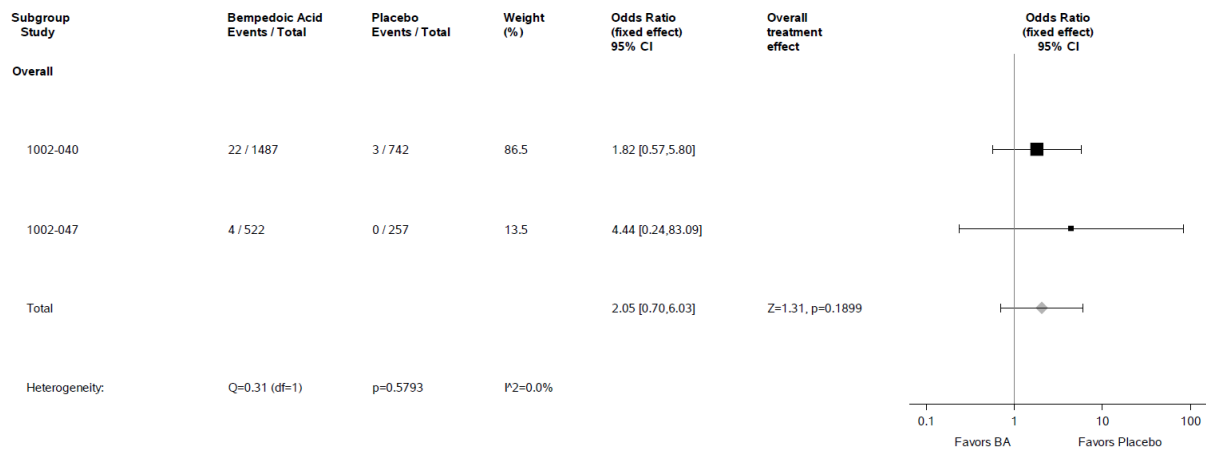


Abbildung 4-194: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

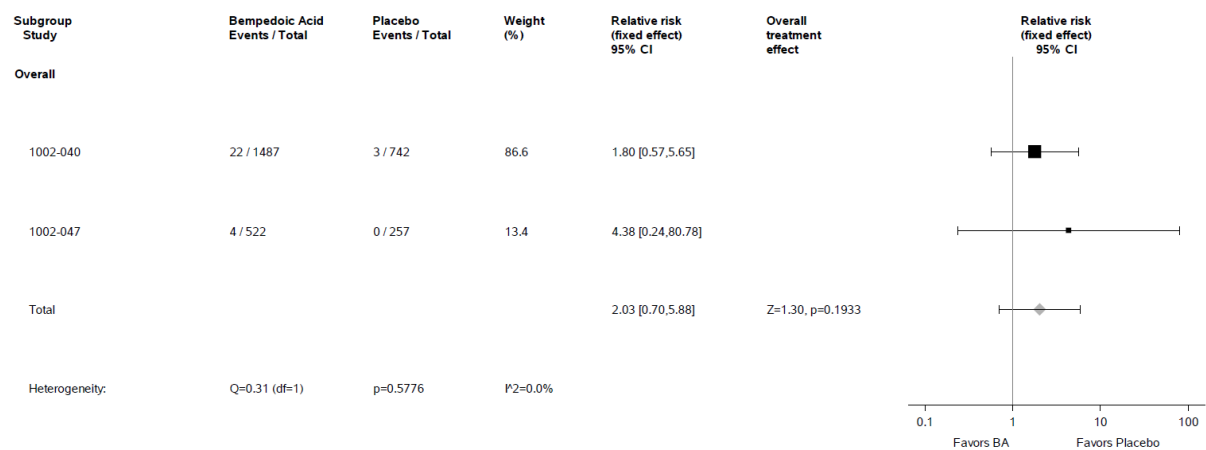


Abbildung 4-195: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

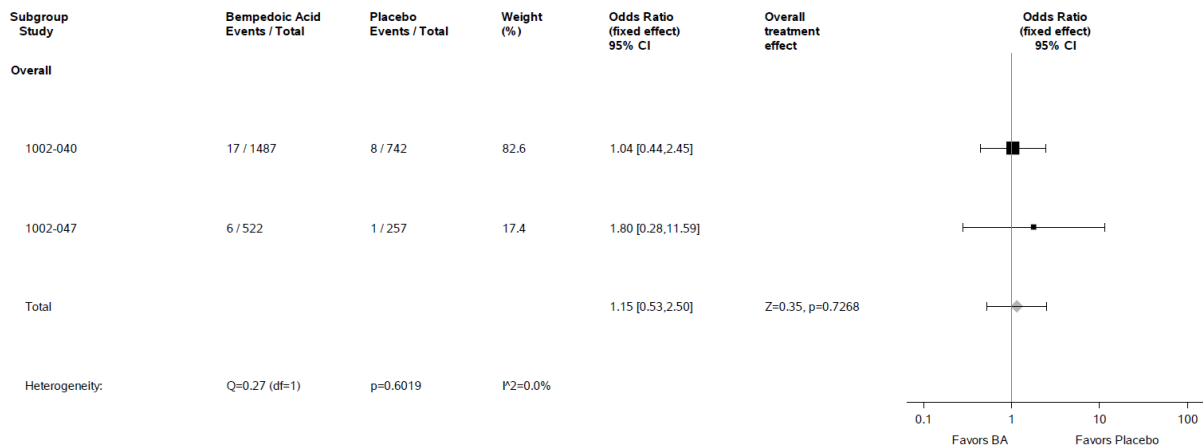


Abbildung 4-196: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Blutdruck erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

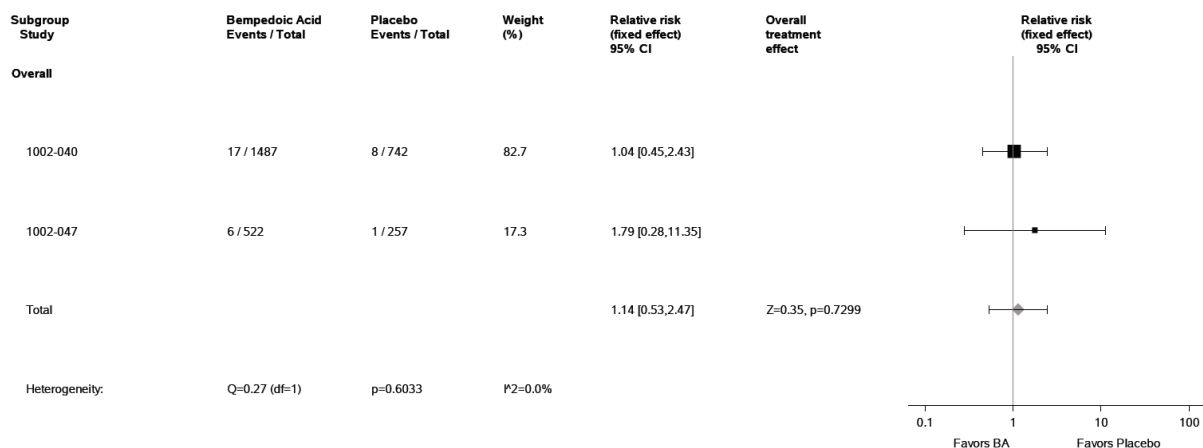


Abbildung 4-197: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Blutdruck erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

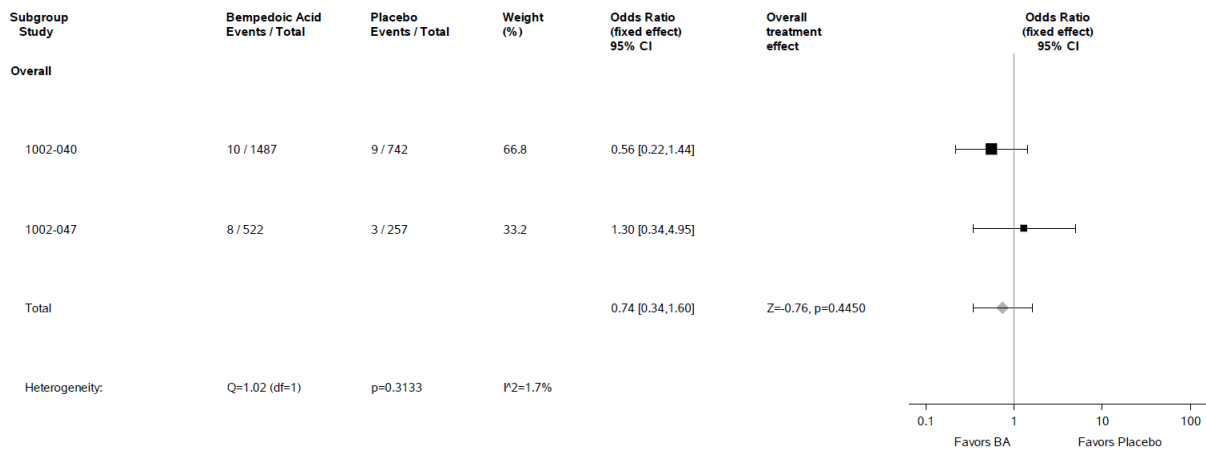


Abbildung 4-198: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Glukose im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

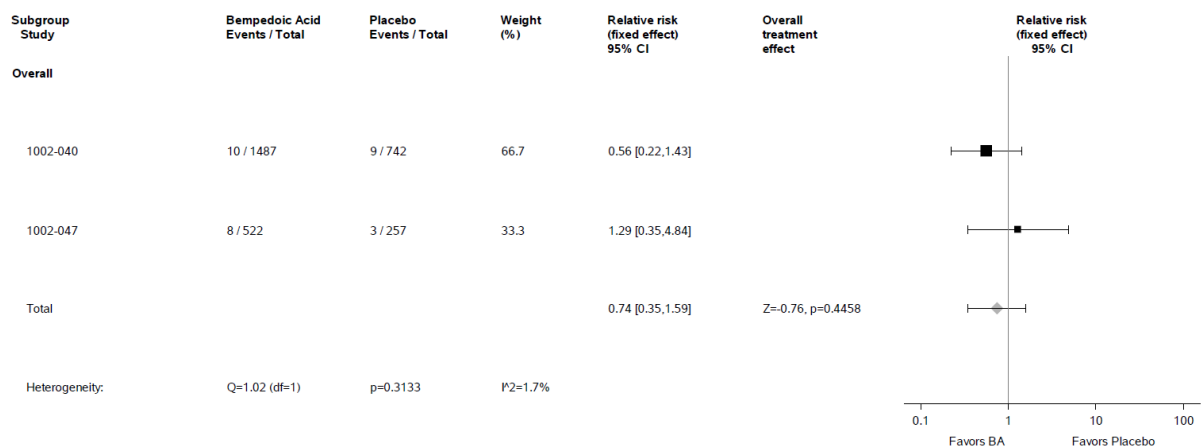


Abbildung 4-199: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Glukose im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

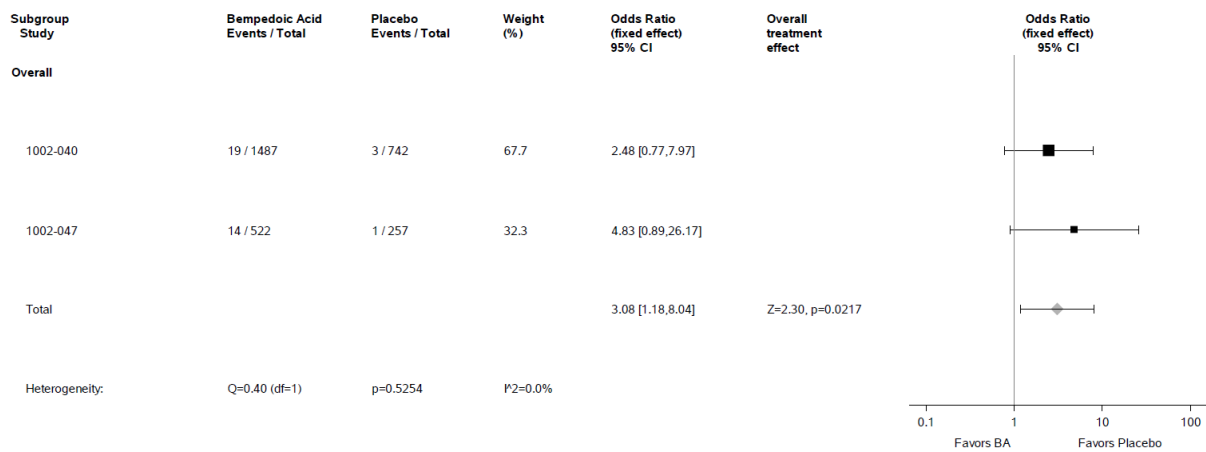


Abbildung 4-200: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Harnsäure im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

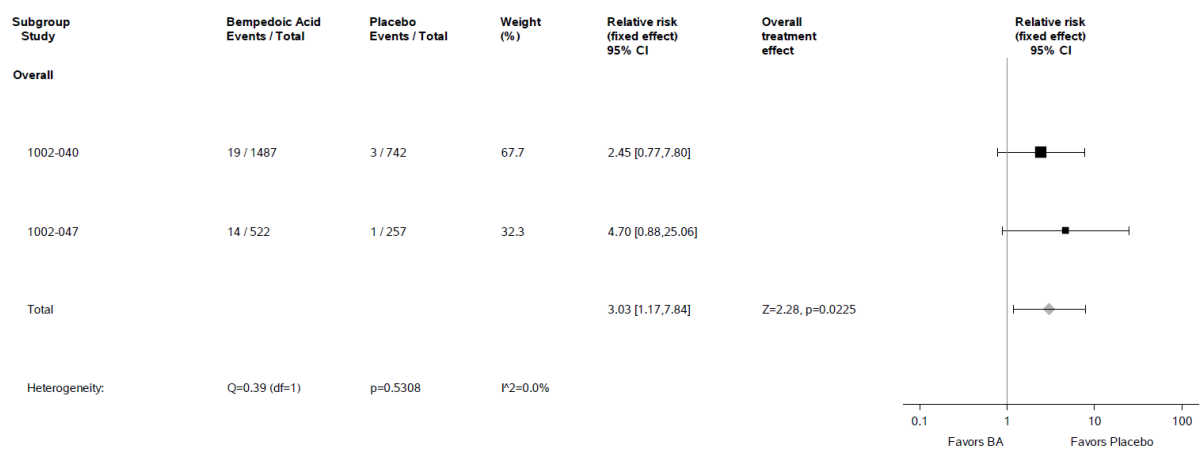


Abbildung 4-201: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Harnsäure im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

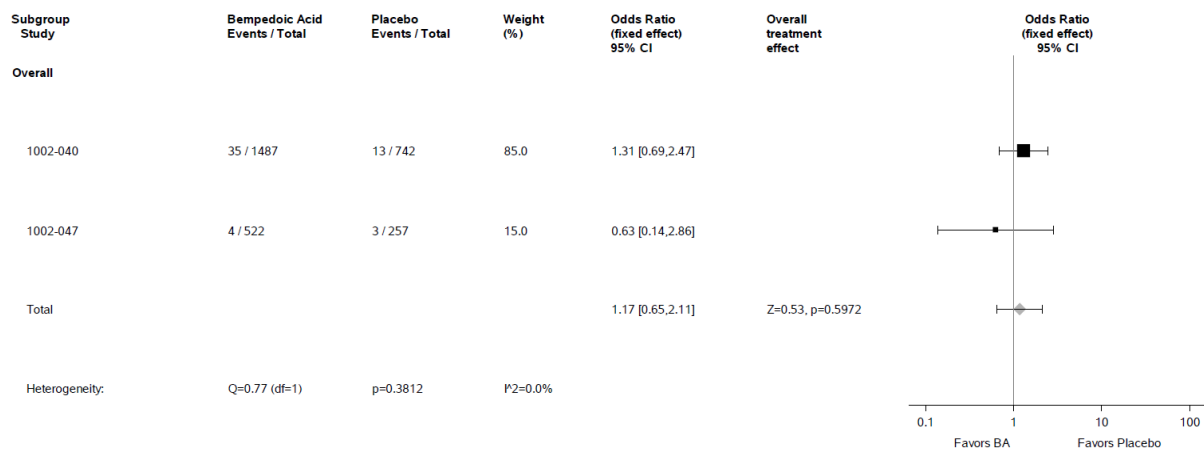


Abbildung 4-202: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

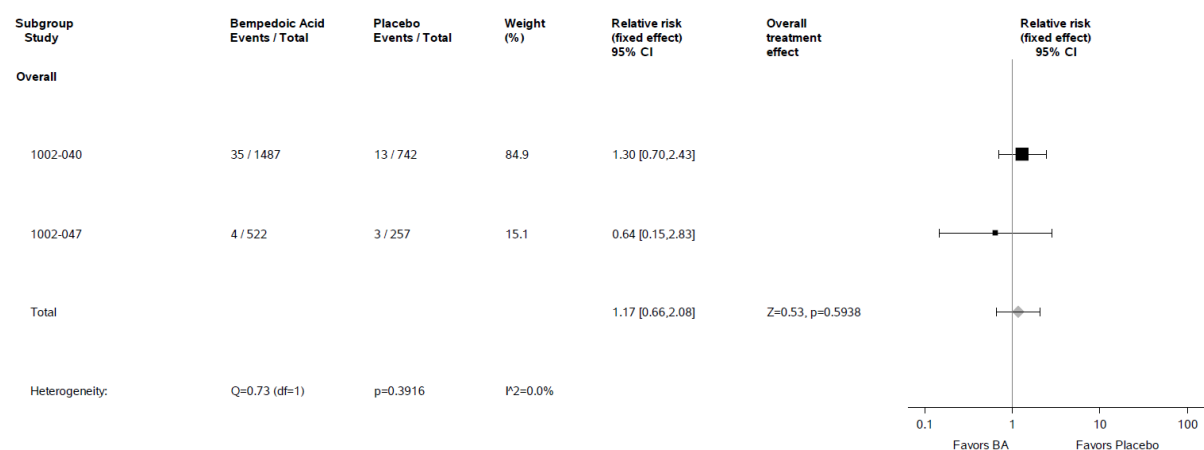


Abbildung 4-203: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Untersuchungen** ($p = 0,2785$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Aspartataminotransferase erhöht** ($p = 0,1933$), **Blutdruck erhöht** ($p = 0,7299$), **Glukose im Blut erhöht** ($p = 0,4458$) und **Kreatinphosphokinase im Blut erhöht** ($p = 0,5938$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Bei dem UE nach MedDRA-PT **Harnsäure im Blut erhöht** bestand hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0225$; Abbildung

4-201). Das RR beträgt 3,03 (95%-KI: [1,17; 7,84]). Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

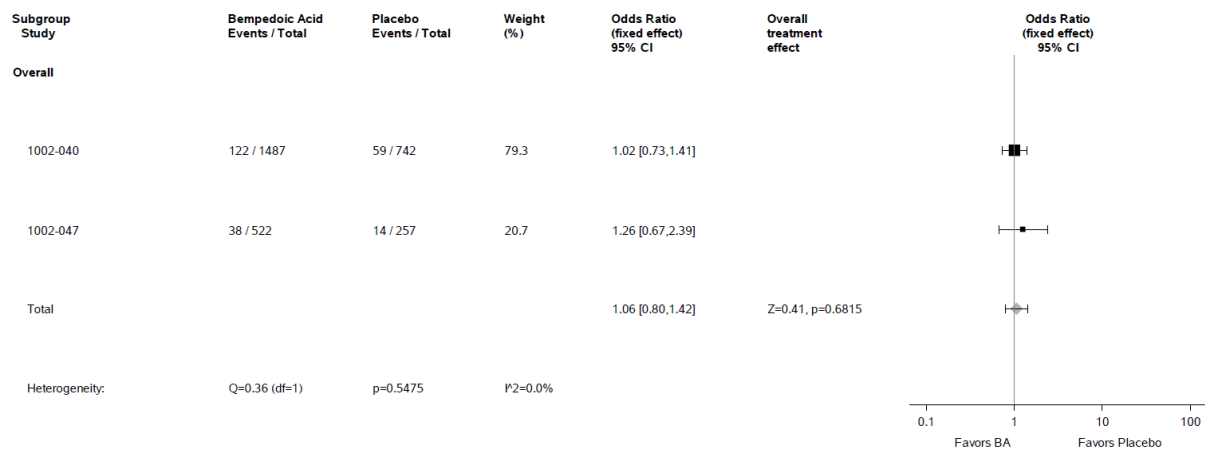


Abbildung 4-204: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

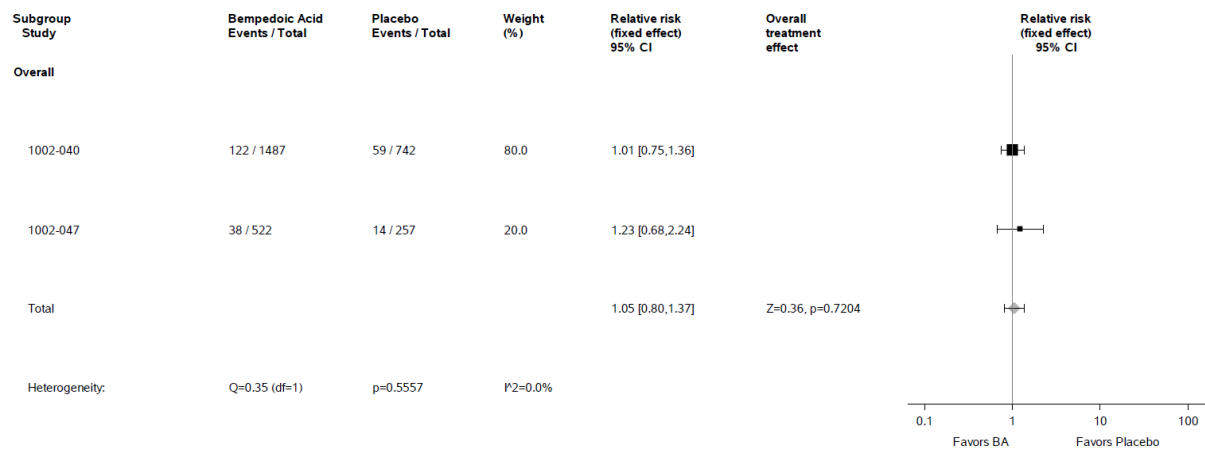


Abbildung 4-205: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

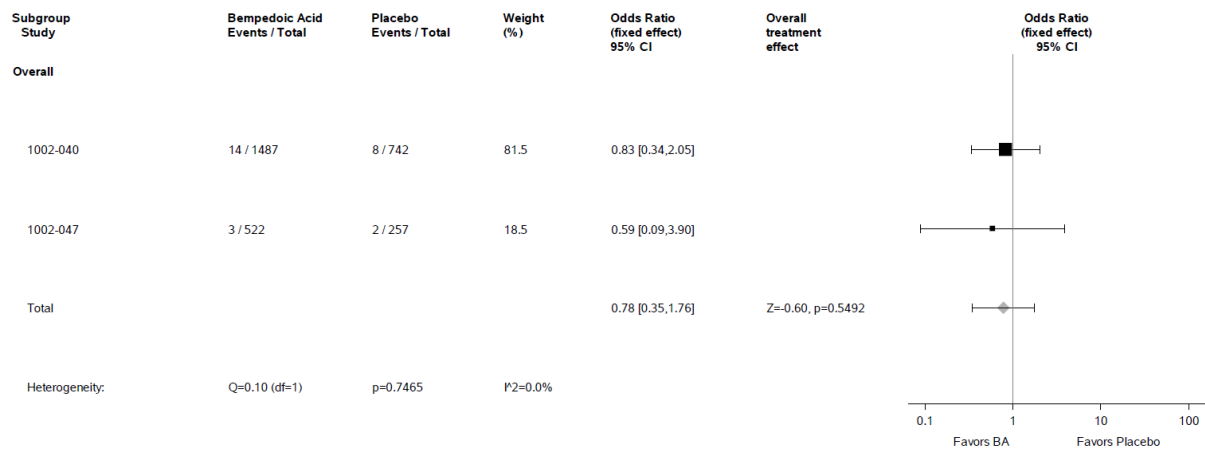


Abbildung 4-206: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Kontusion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

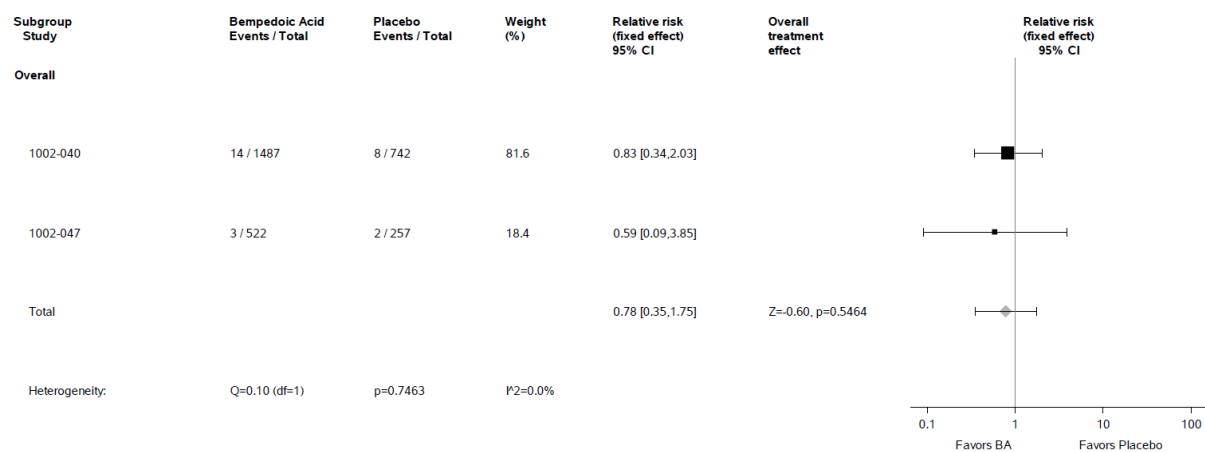


Abbildung 4-207: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Kontusion“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

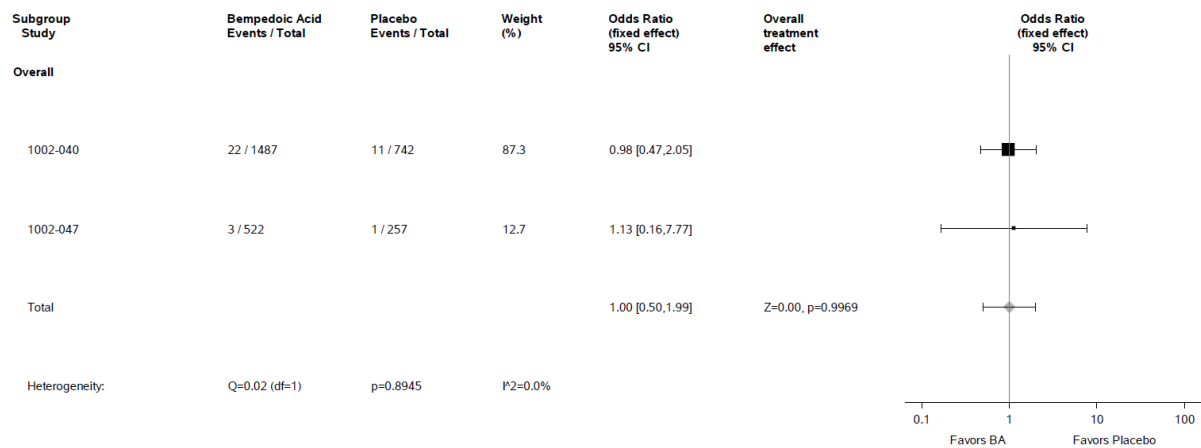


Abbildung 4-208: Meta-Analyse der OR für das UE nach MedDRA-PT „Sturz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

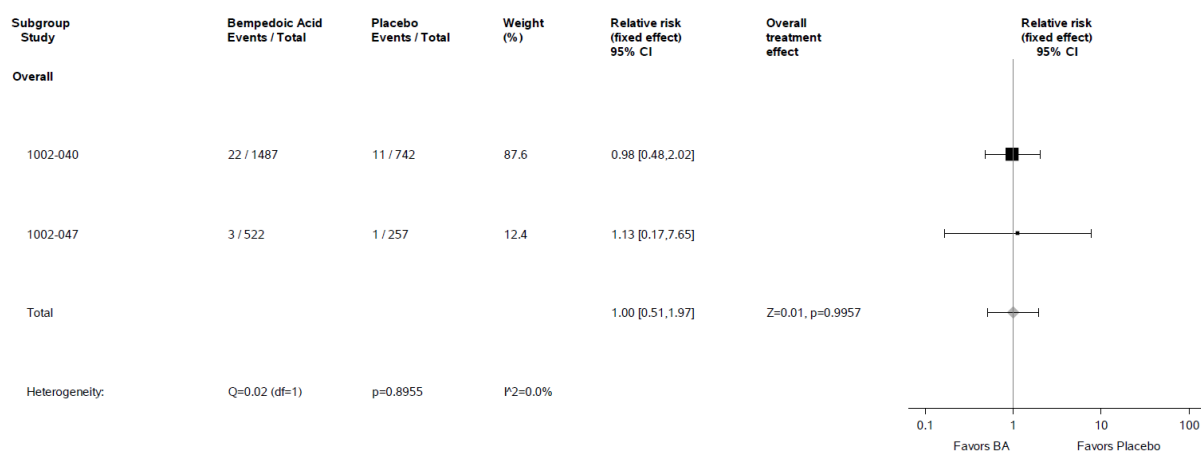


Abbildung 4-209: Meta-Analyse des RR für das UE nach MedDRA-PT „Sturz“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zeigte sich weder für das UE nach MedDRA-SOC **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** ($p = 0,7204$) noch für die zugehörigen UE nach MedDRA-PT **Kontusion** ($p = 0,5464$) und **Sturz** ($p = 0,9957$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegt jeweils keinen Hinweis auf Heterogenität vor.

Zusammenfassung der statistisch signifikanten Unterschiede in der Meta-Analyse für jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ mit stratifizierten Effektschätzern zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe für die MedDRA-SOC **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** ($p = 0,0305$; RR 0,79 95%-KI: [0,63; 0,98]; Abbildung 4-45), **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** ($p = 0,0342$; RR 0,56 95%-KI: [0,32; 0,96]; Abbildung 4-113) und **Gefäßerkrankungen** ($p = 0,0259$; RR 0,73 95%-KI: [0,56; 0,96]); Abbildung 4-115), sowie für den MedDRA-PT **Ermüdung** ($p = 0,0338$; RR 0,61 95%-KI: [0,39; 0,96]; Abbildung 4-47).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Bempedoinsäure ergab sich für die MedDRA-SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** ($p = 0,0043$; RR 2,81 95%-KI: [1,38; 5,72]; Abbildung 4-69) und für die MedDRA-PT **Gicht** ($p = 0,0193$; RR 3,48 95%-KI: [1,22; 9,91]; Abbildung 4-185) und **Harnsäure im Blut erhöht** ($p = 0,0225$; RR 3,03 95%-KI: [1,17; 7,84]; Abbildung 4-201).

Ansonsten bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich jeglicher UE nach MedDRA-SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen weitgehend die hier dargestellten Ergebnisse.

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

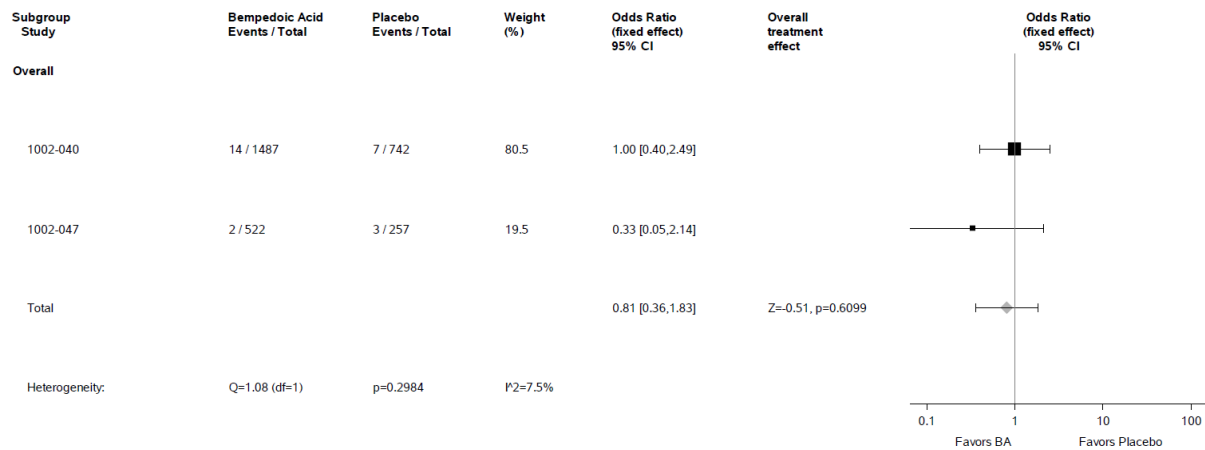


Abbildung 4-210: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

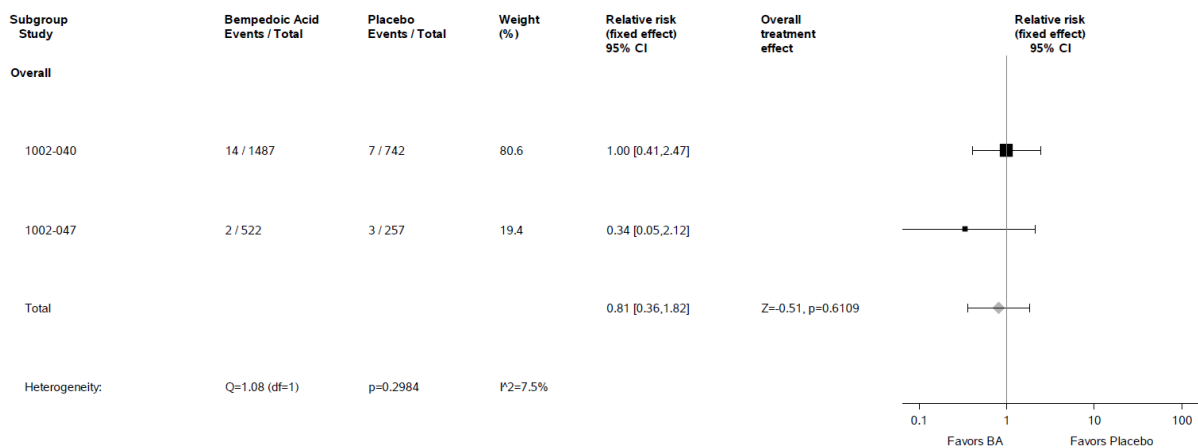


Abbildung 4-211: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

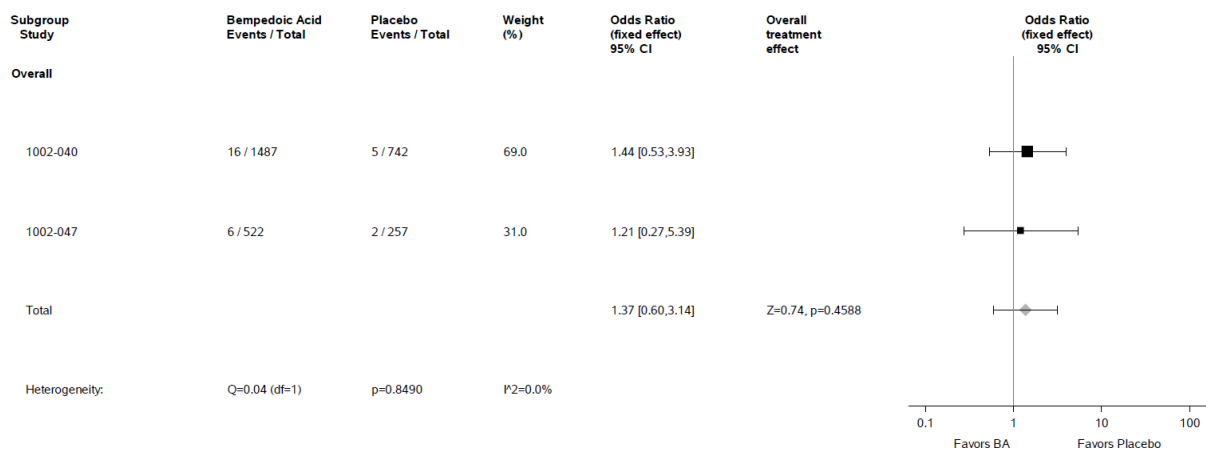


Abbildung 4-212: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

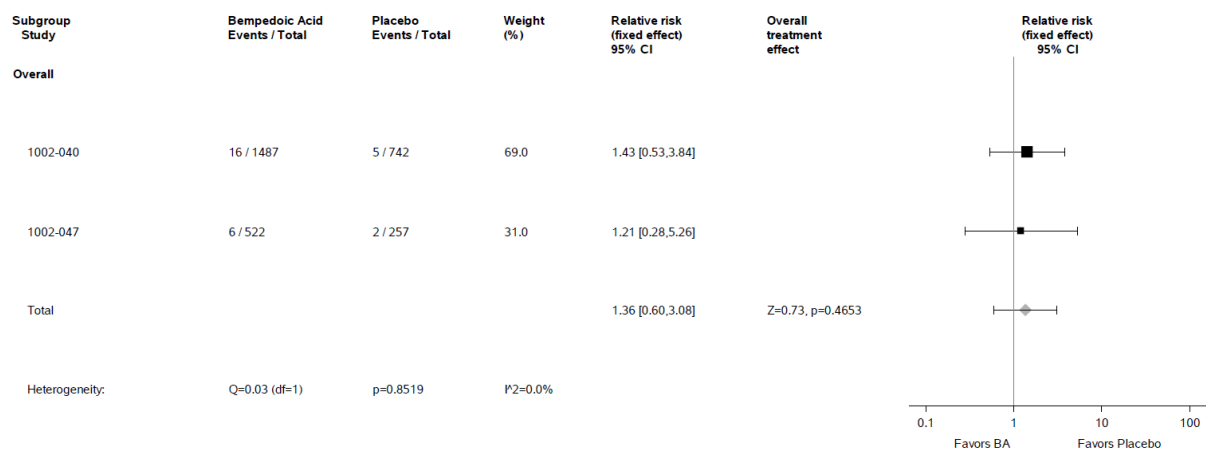


Abbildung 4-213: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Erkrankungen des Nervensystems

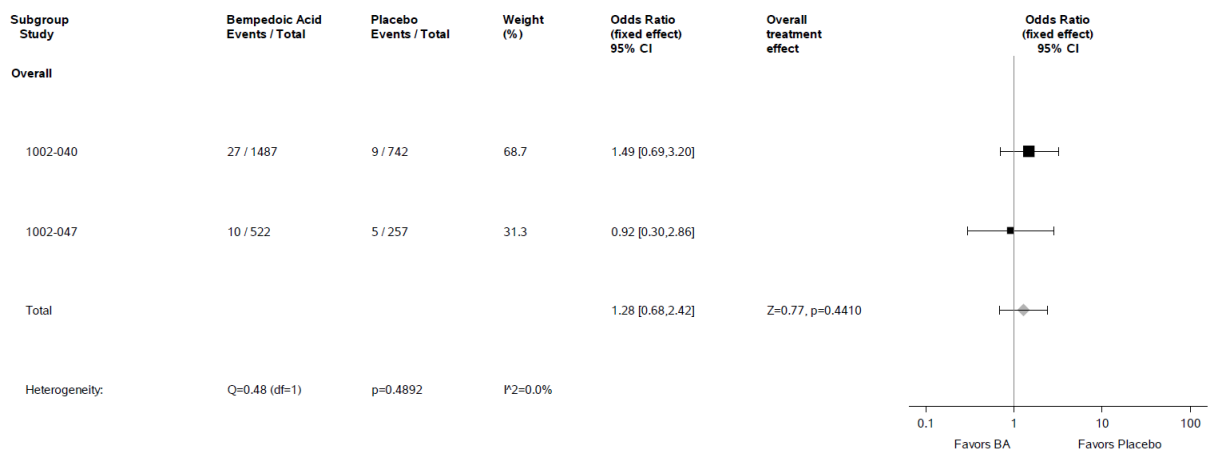


Abbildung 4-214: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

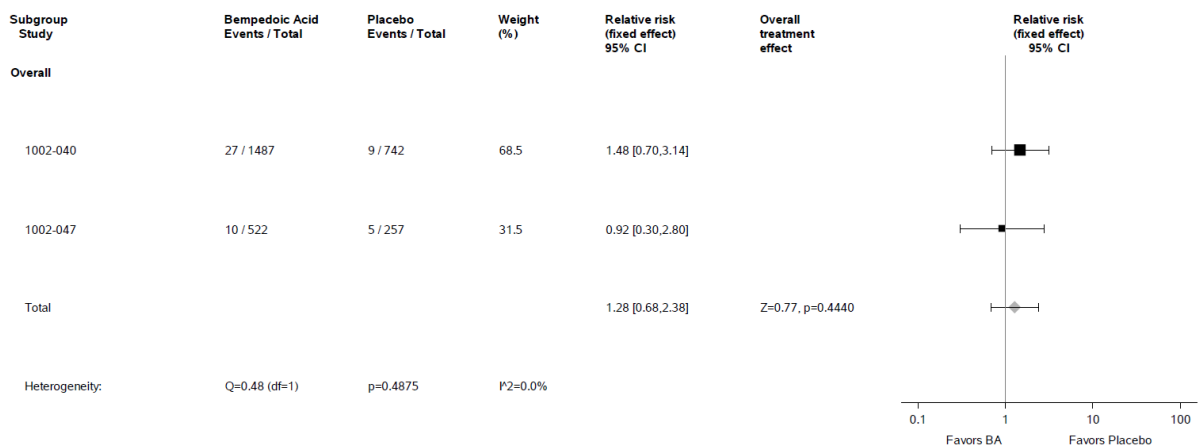


Abbildung 4-215: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Gefäßerkrankungen

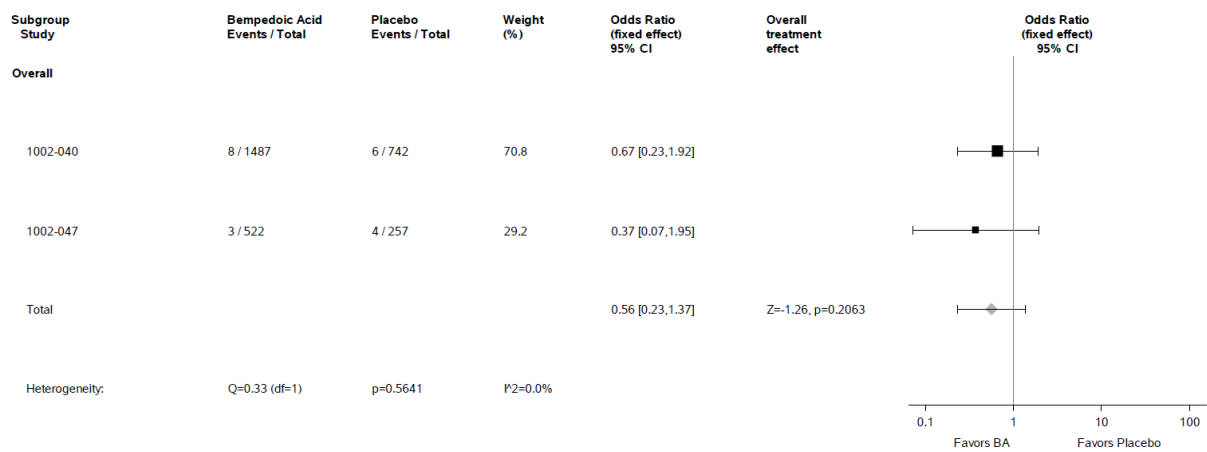


Abbildung 4-216: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

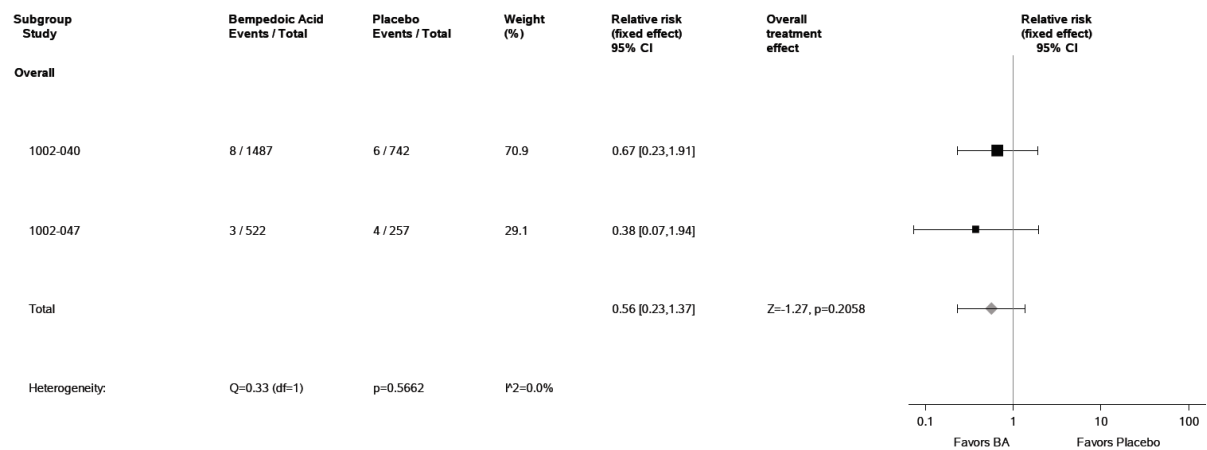


Abbildung 4-217: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Gefäßerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Herzerkrankungen

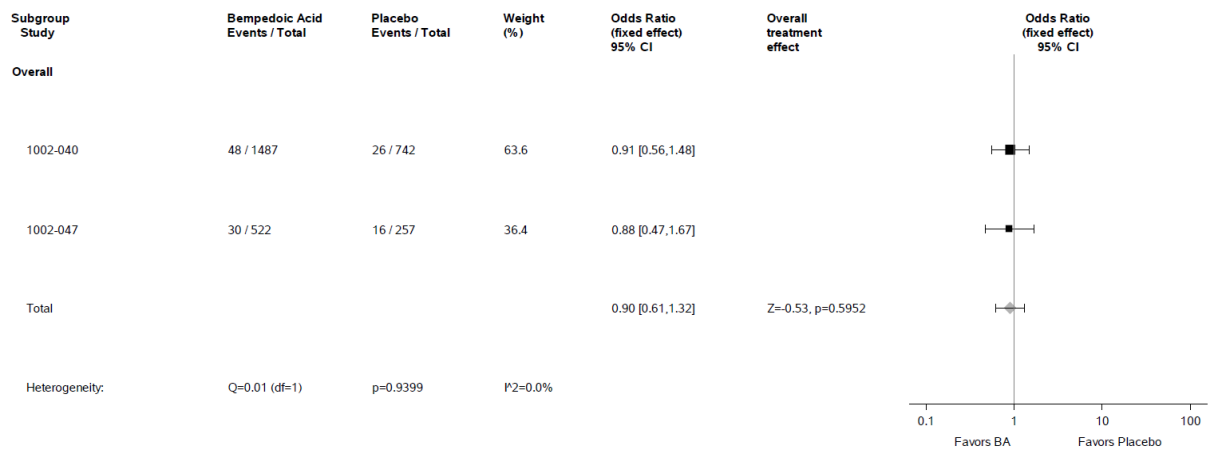


Abbildung 4-218: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

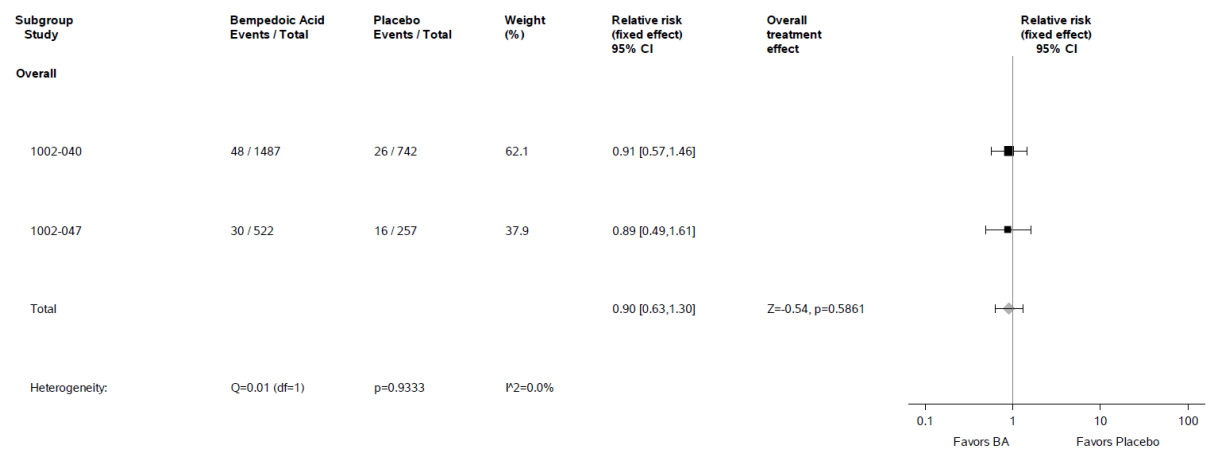


Abbildung 4-219: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

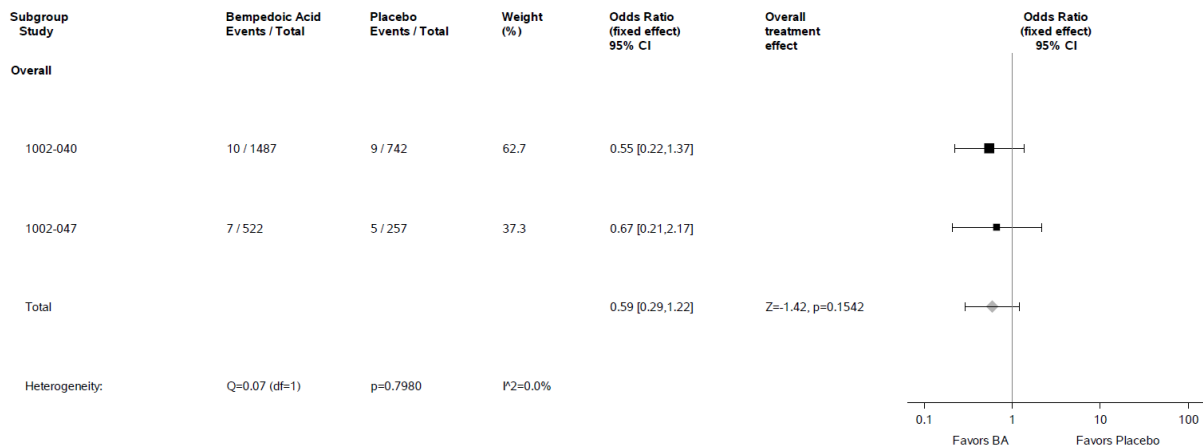


Abbildung 4-220: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

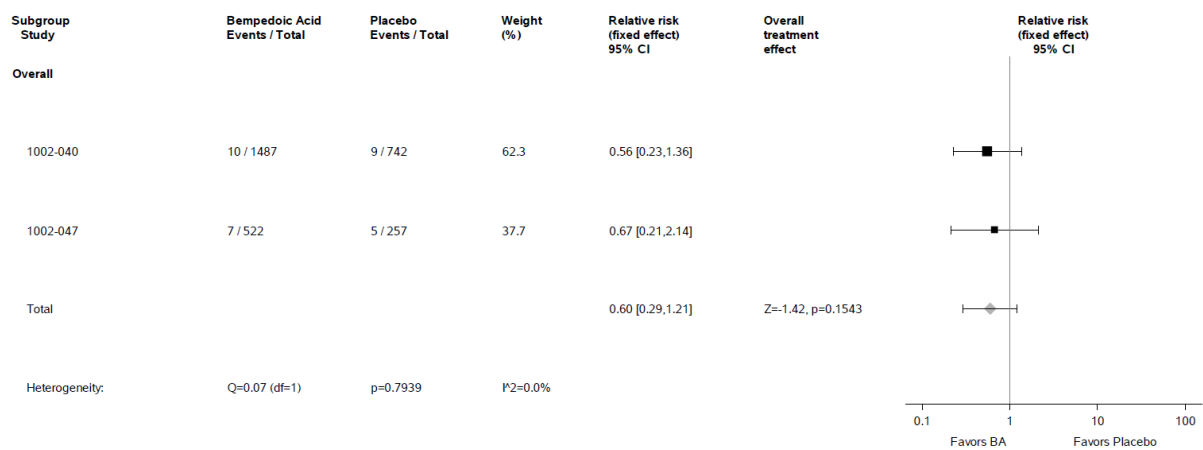


Abbildung 4-221: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

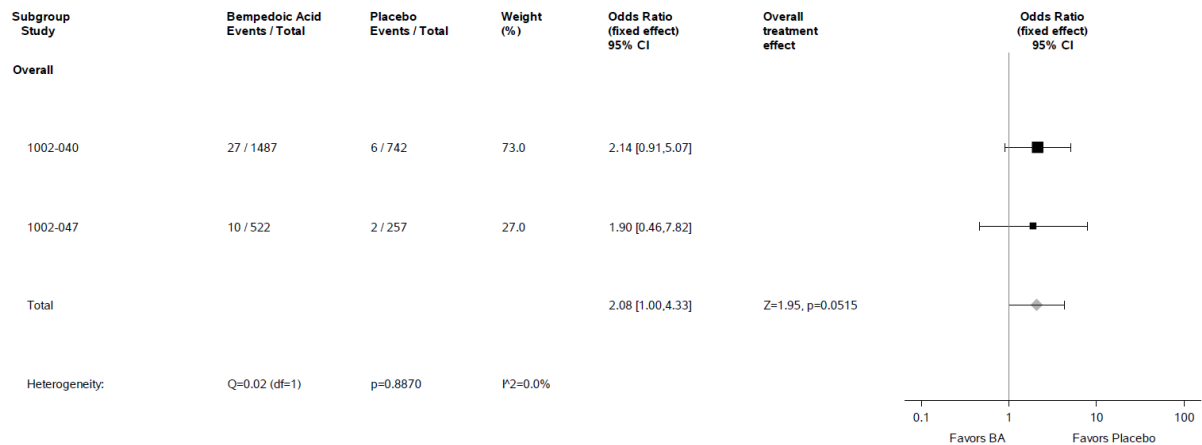


Abbildung 4-222: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

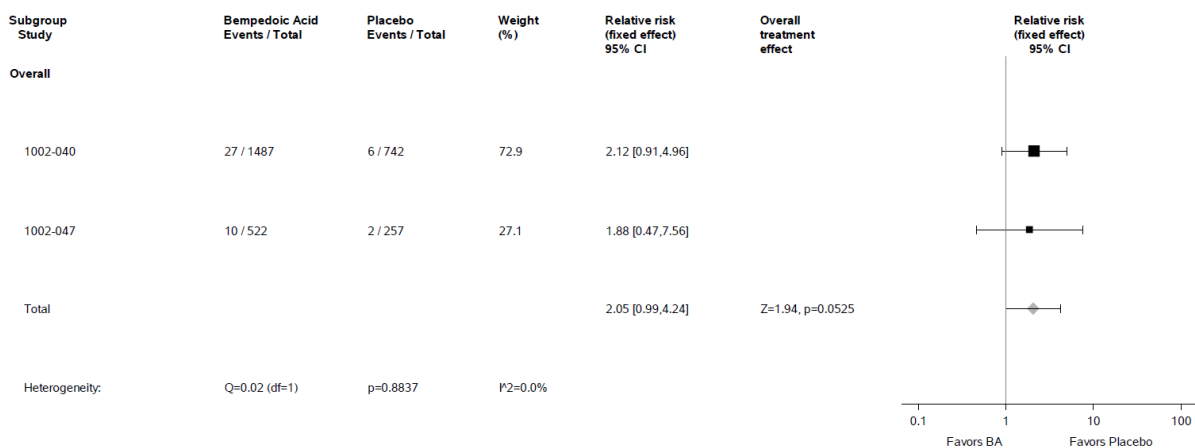


Abbildung 4-223: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

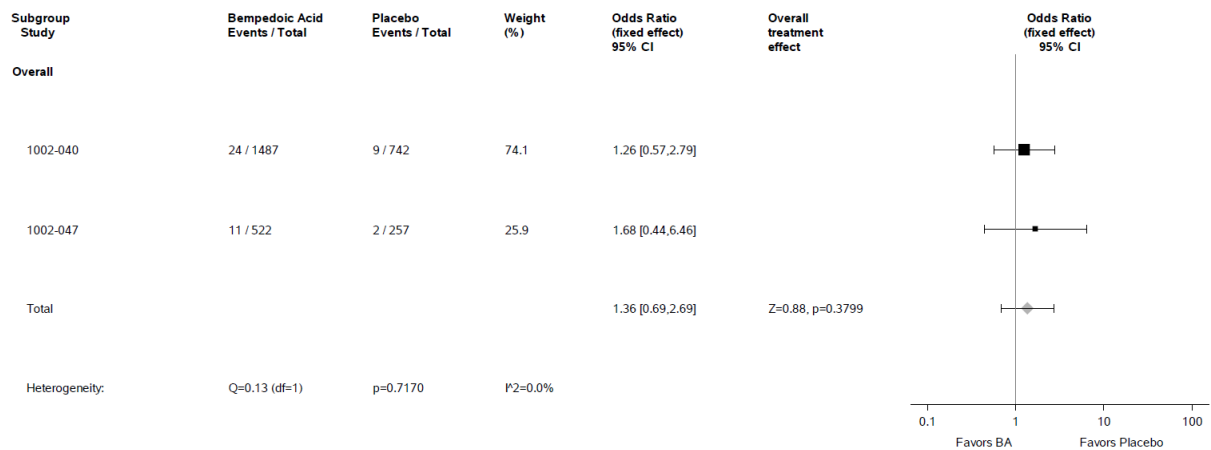


Abbildung 4-224: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

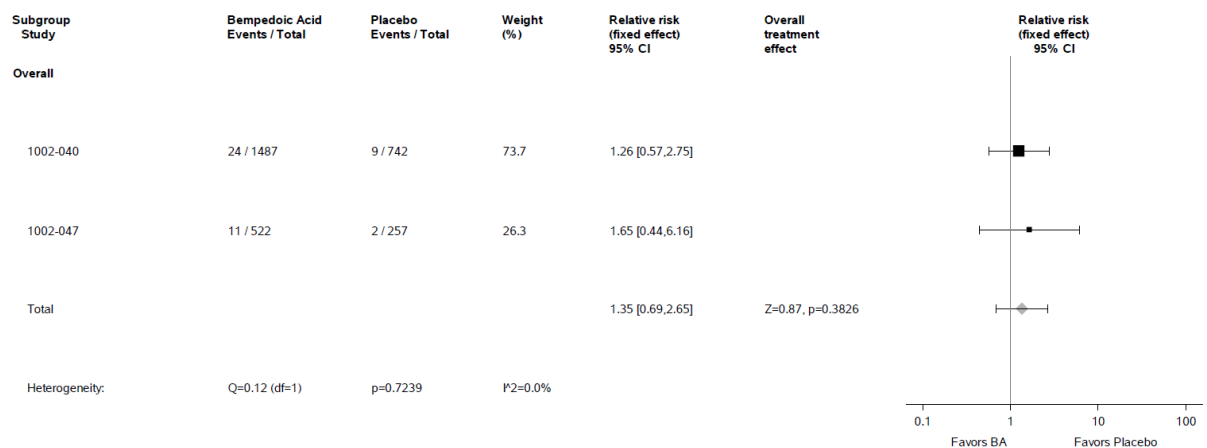


Abbildung 4-225: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

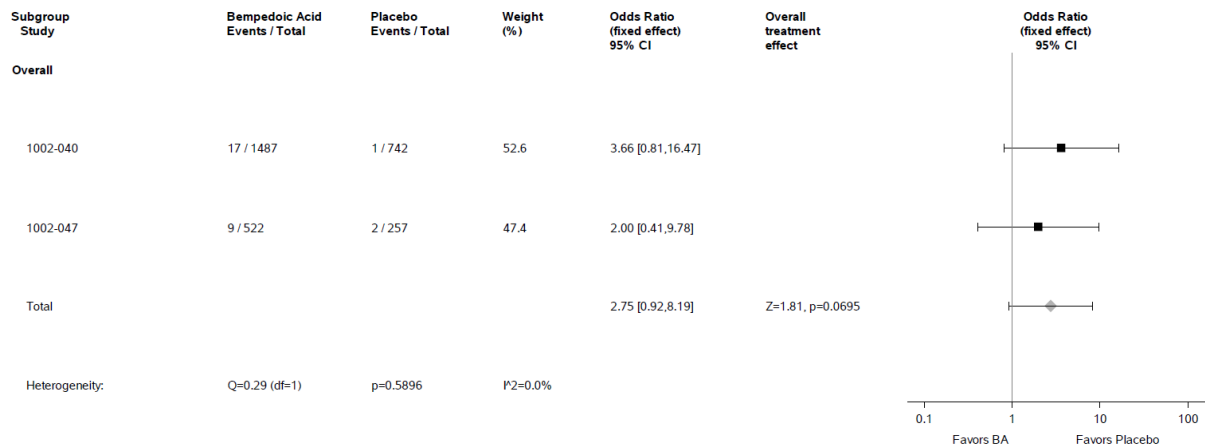


Abbildung 4-226: Meta-Analyse der OR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

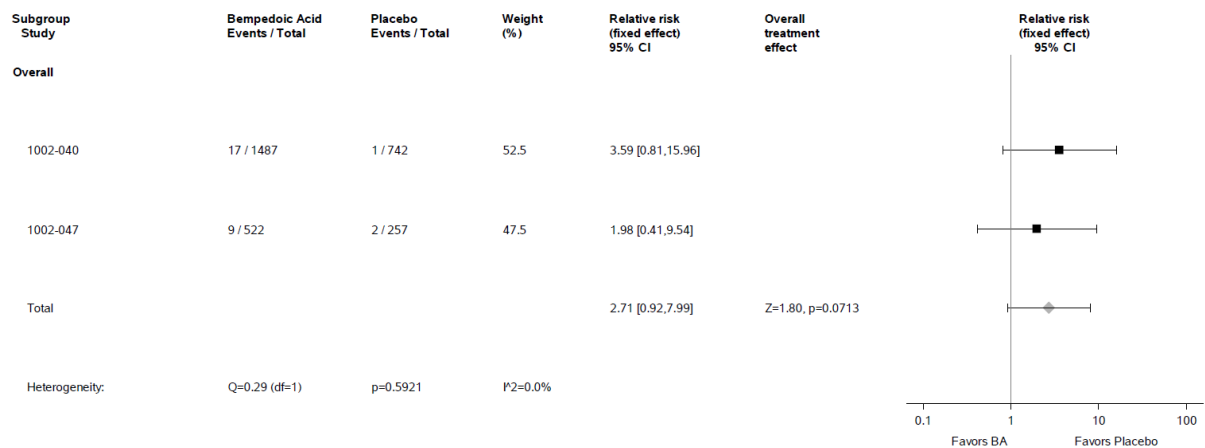


Abbildung 4-227: Meta-Analyse des RR für das schwere UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Zusammenfassung der statistisch signifikanten Unterschiede in der Meta-Analyse für schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (stratifizierte Effektschätzer) zeigte sich für keines der schweren UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen weitgehend die hier dargestellten Ergebnisse.

Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5% Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

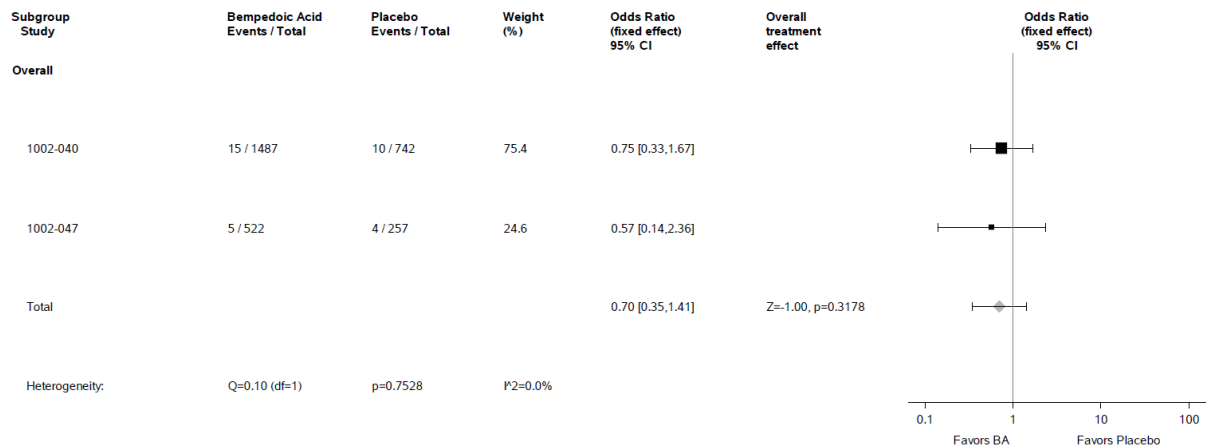


Abbildung 4-228: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

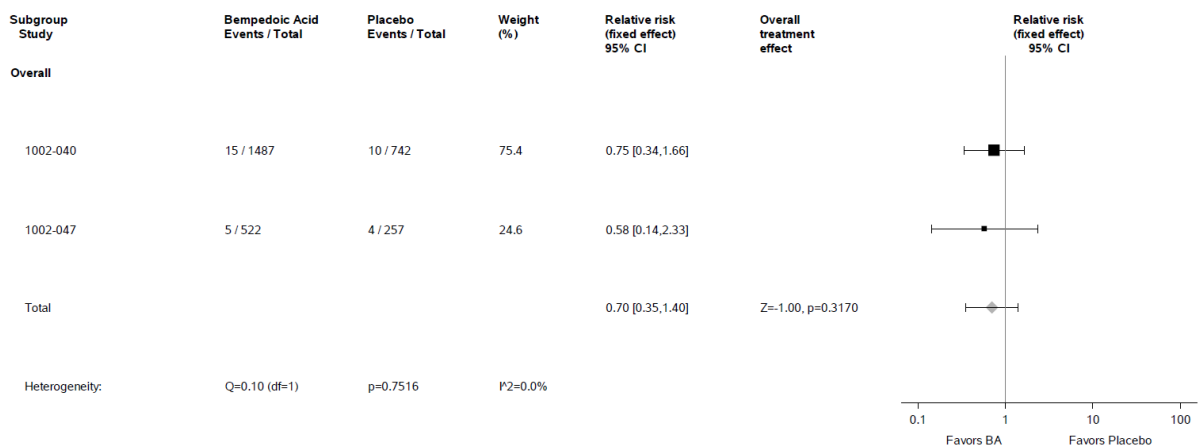


Abbildung 4-229: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

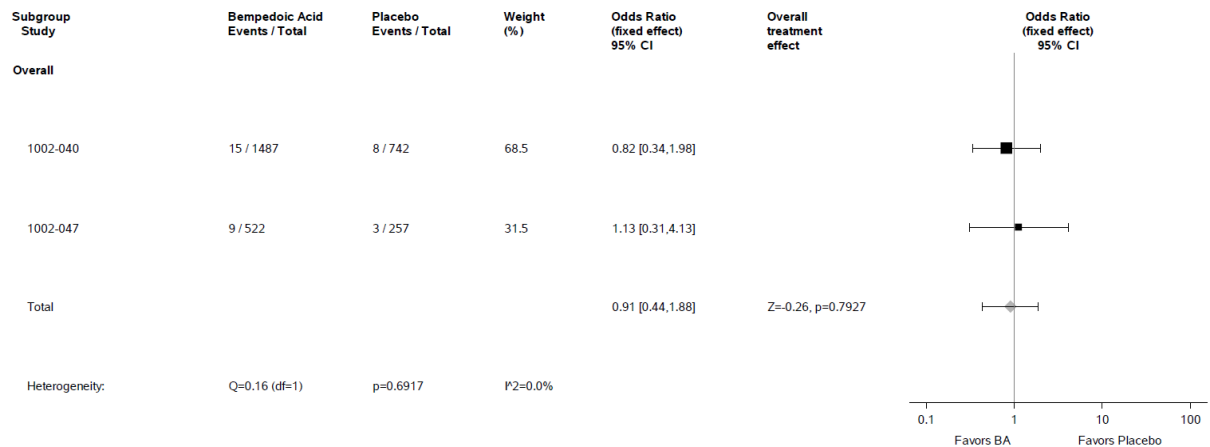


Abbildung 4-230: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

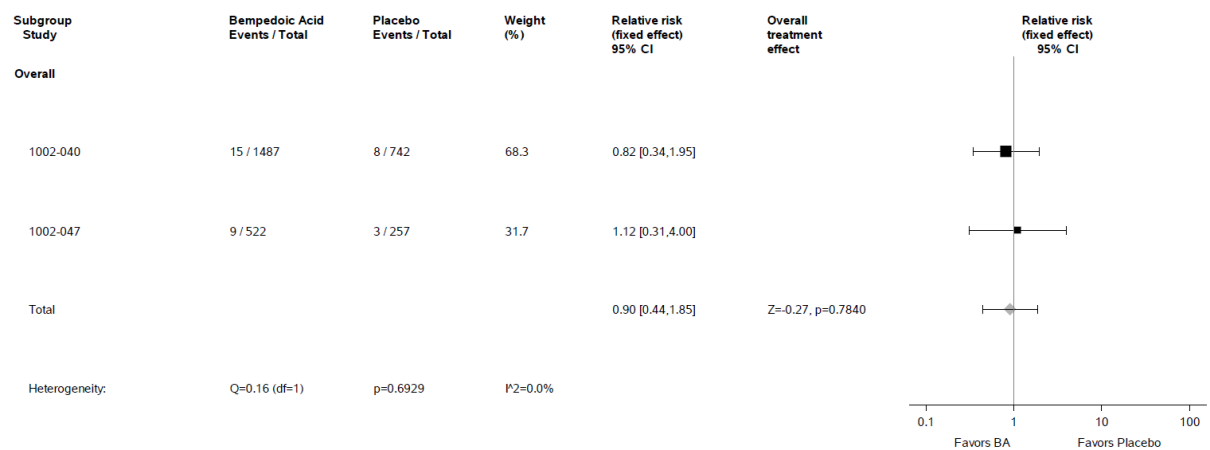


Abbildung 4-231: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Erkrankungen des Nervensystems

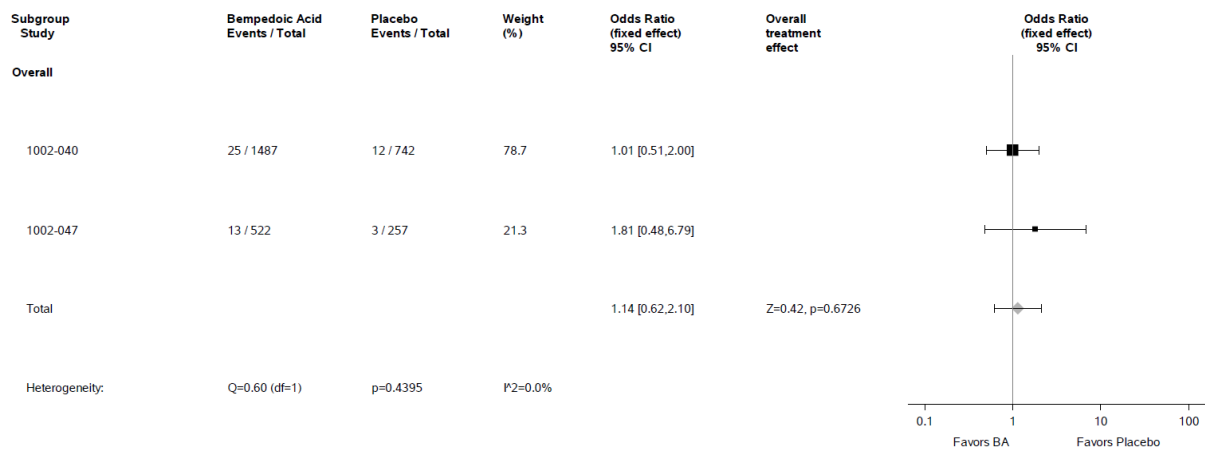


Abbildung 4-232: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

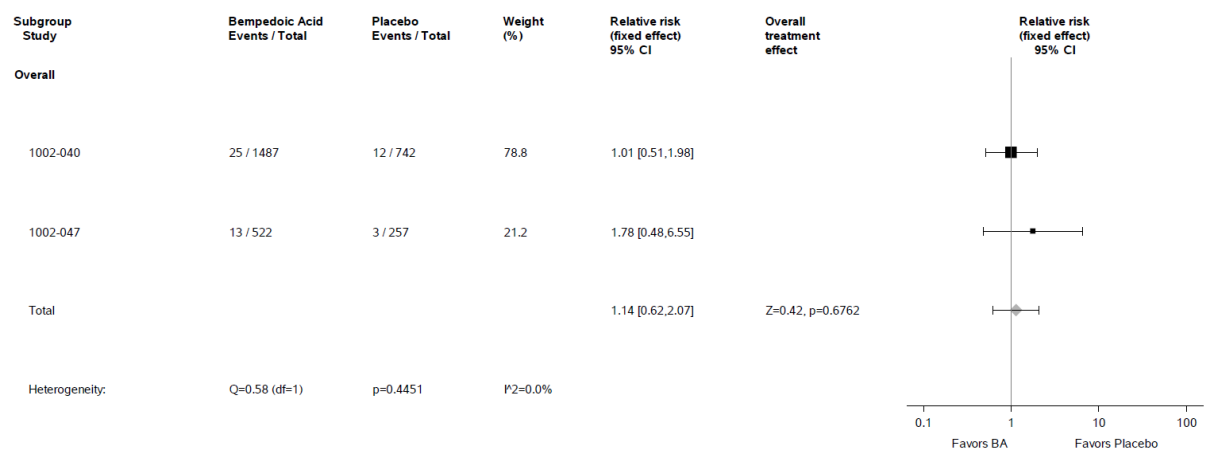


Abbildung 4-233: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Gefäßkrankungen

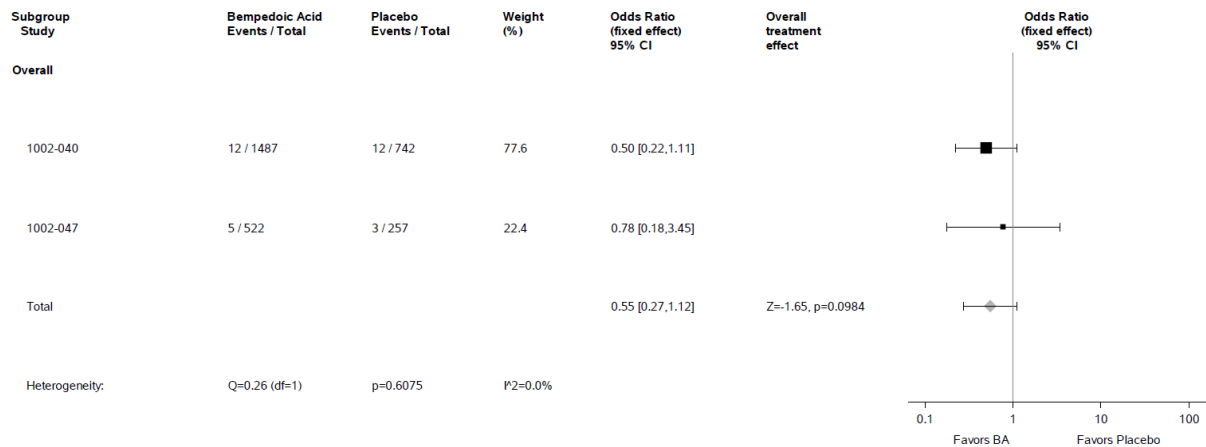


Abbildung 4-234: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gefäßkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

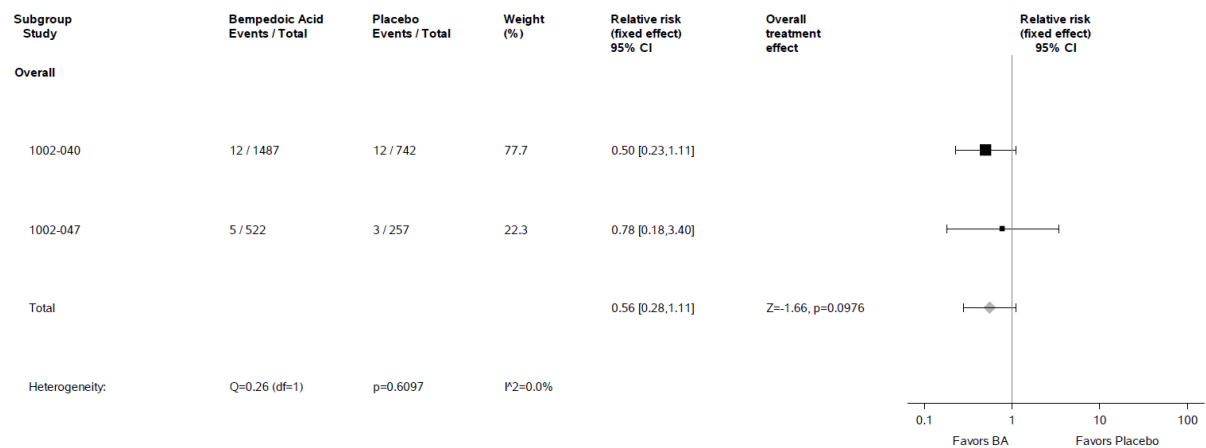


Abbildung 4-235: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gefäßkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

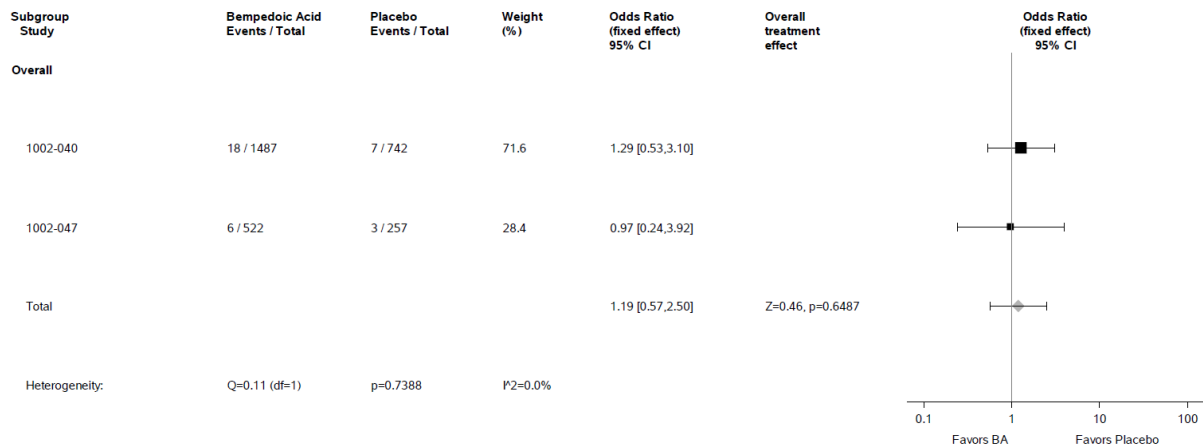


Abbildung 4-236: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

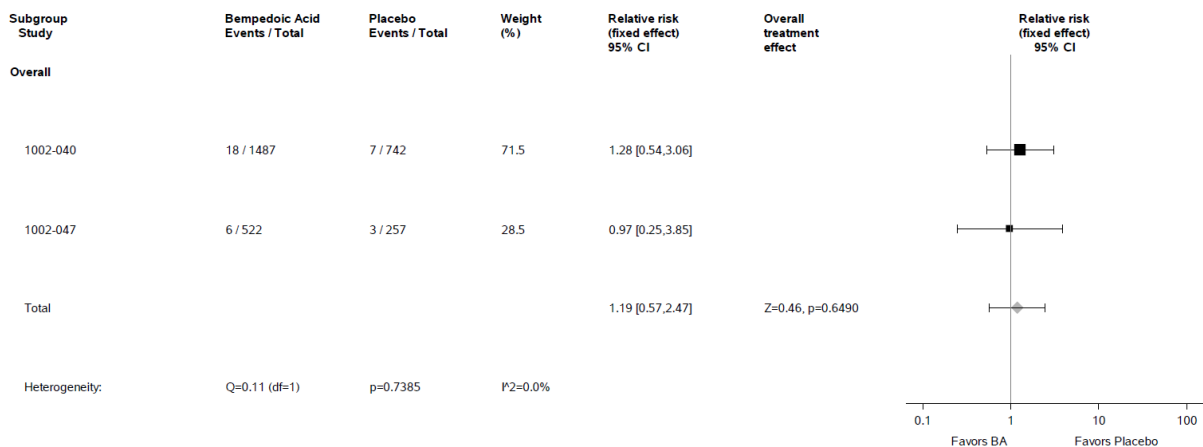


Abbildung 4-237: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Herzerkrankungen

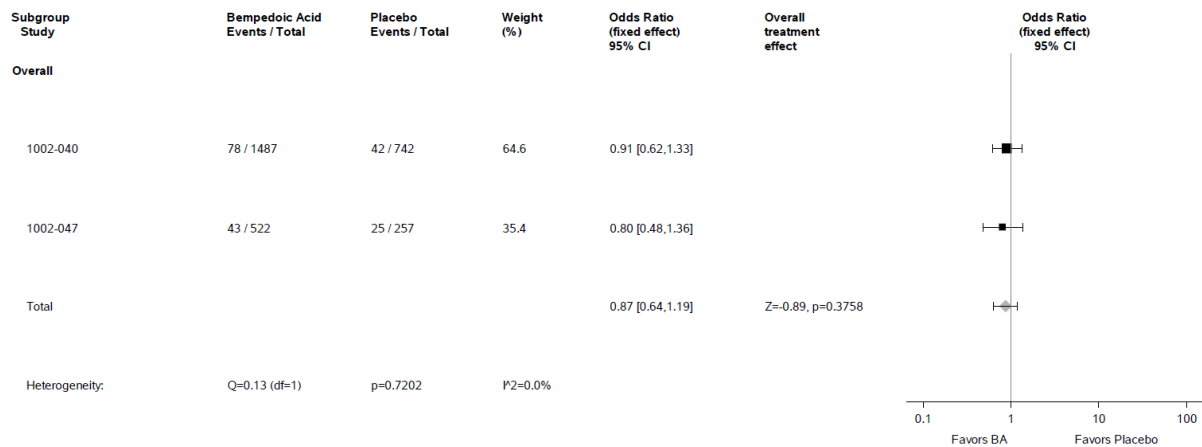


Abbildung 4-238: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

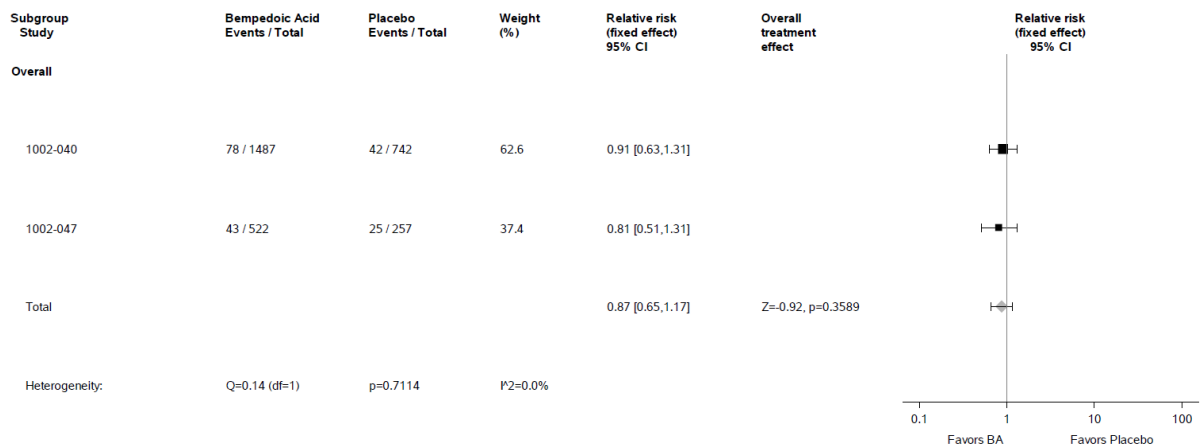


Abbildung 4-239: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

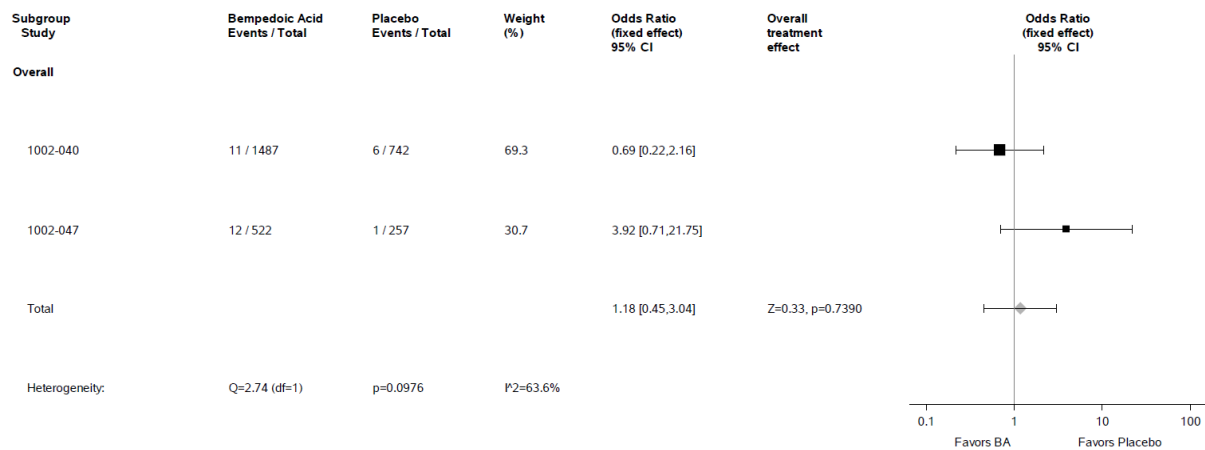


Abbildung 4-240: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

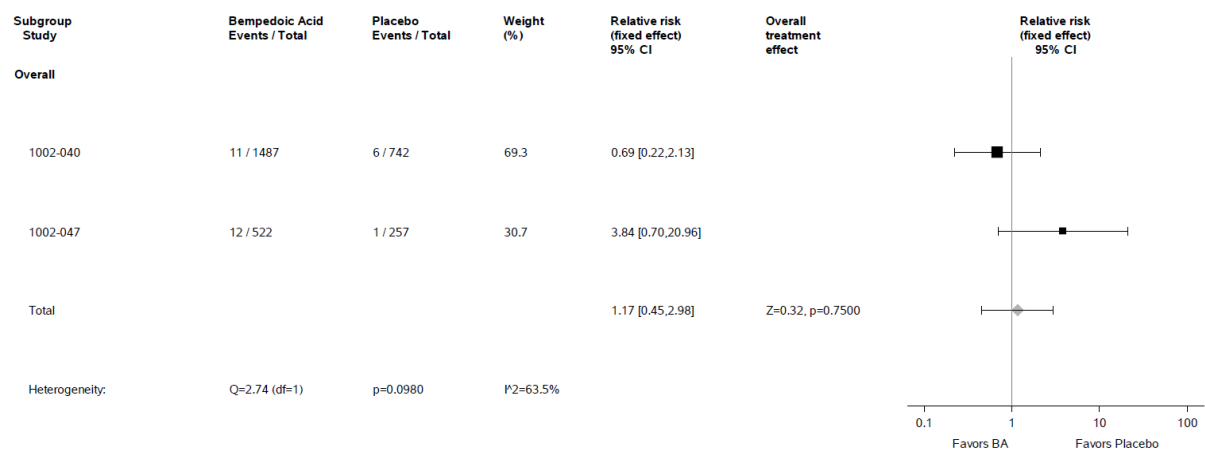


Abbildung 4-241: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

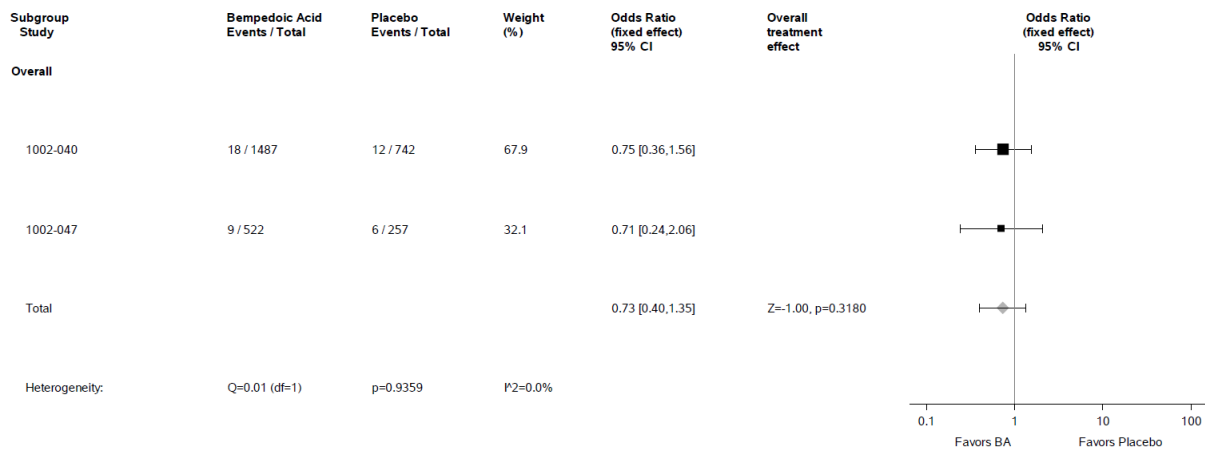


Abbildung 4-242: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

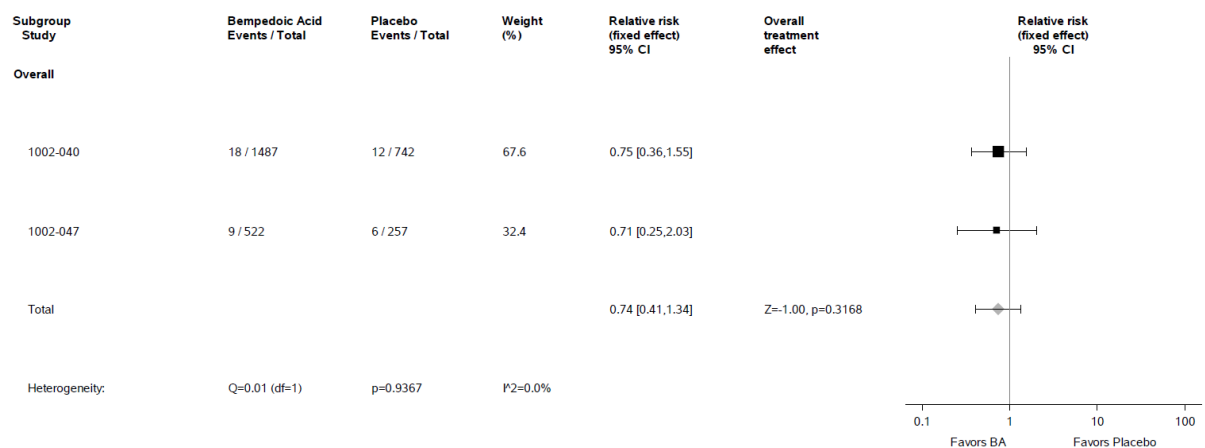


Abbildung 4-243: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Angina pectoris instabil“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

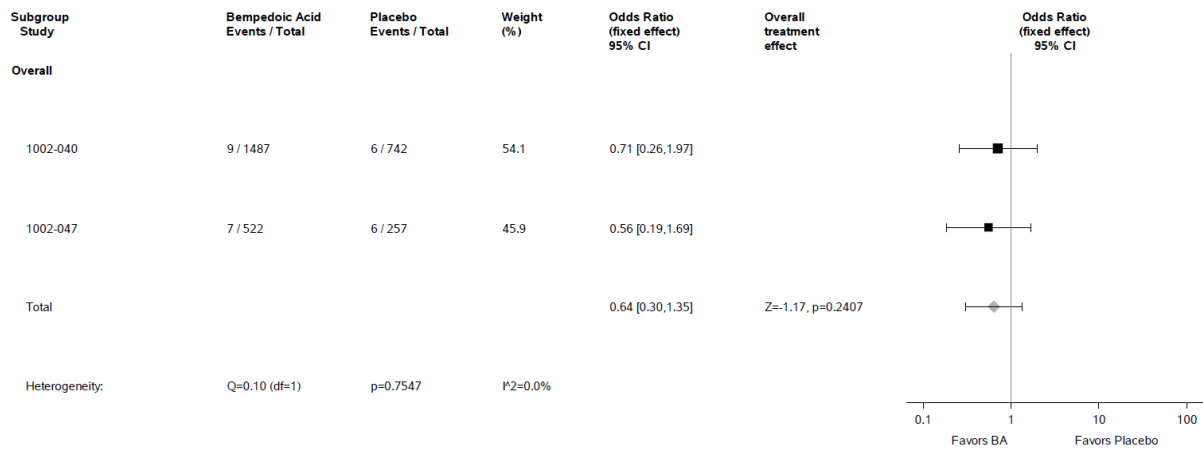


Abbildung 4-244: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

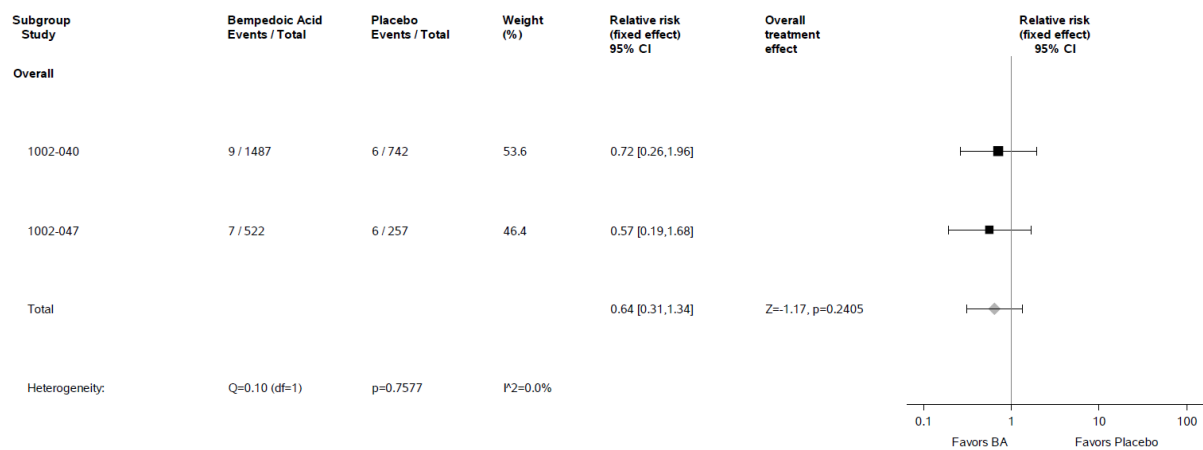


Abbildung 4-245: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-PT „Koronare Herzerkrankung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

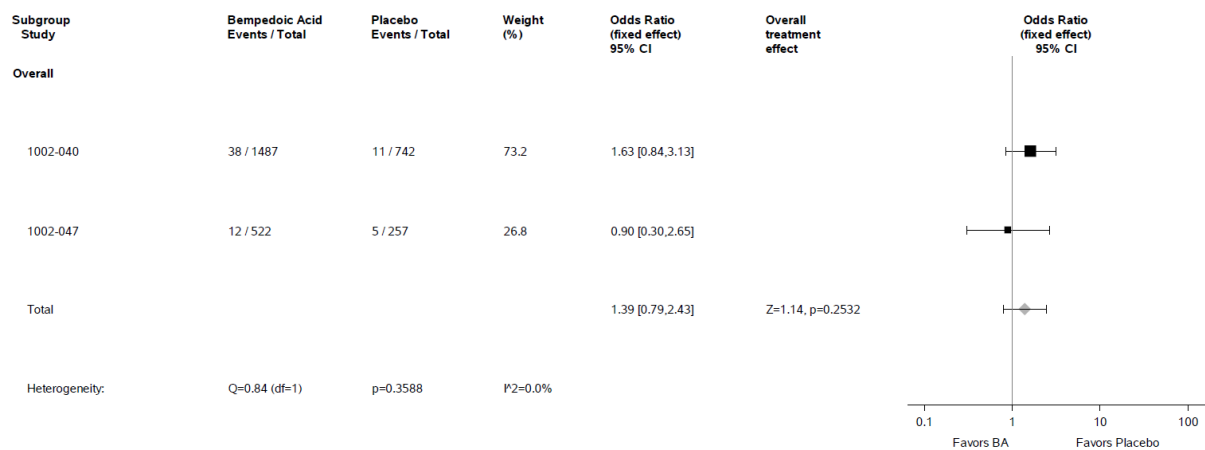


Abbildung 4-246: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

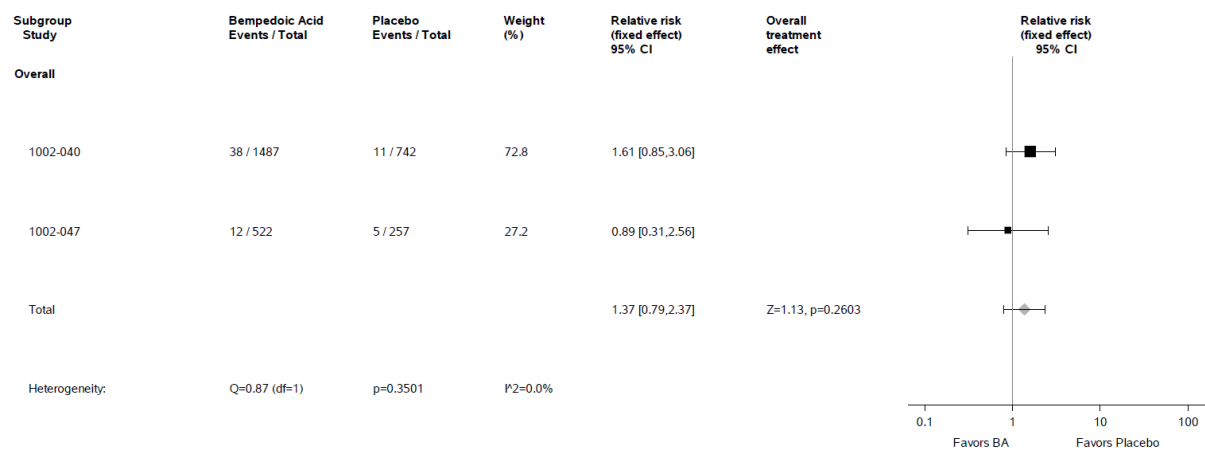


Abbildung 4-247: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

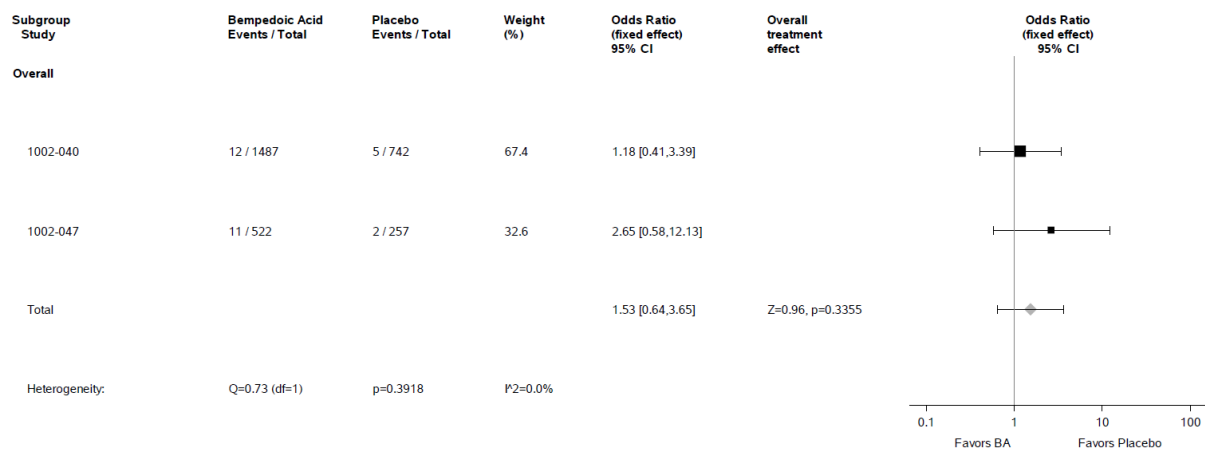


Abbildung 4-248: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

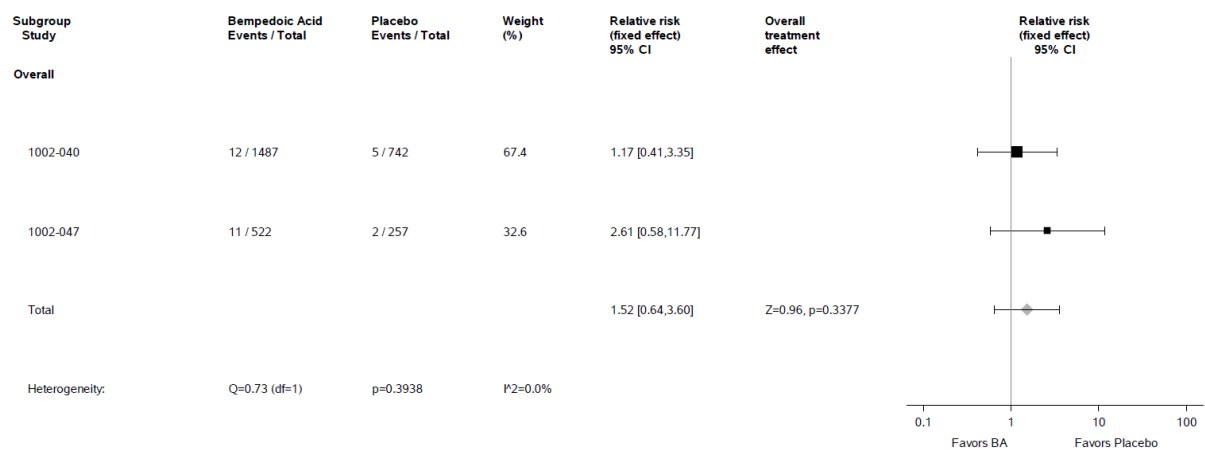


Abbildung 4-249: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

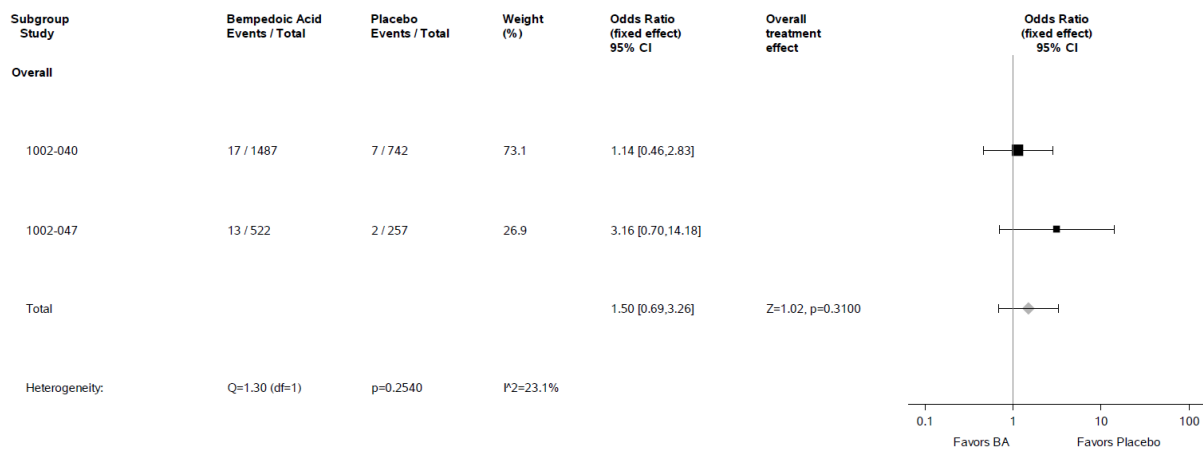


Abbildung 4-250: Meta-Analyse der OR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

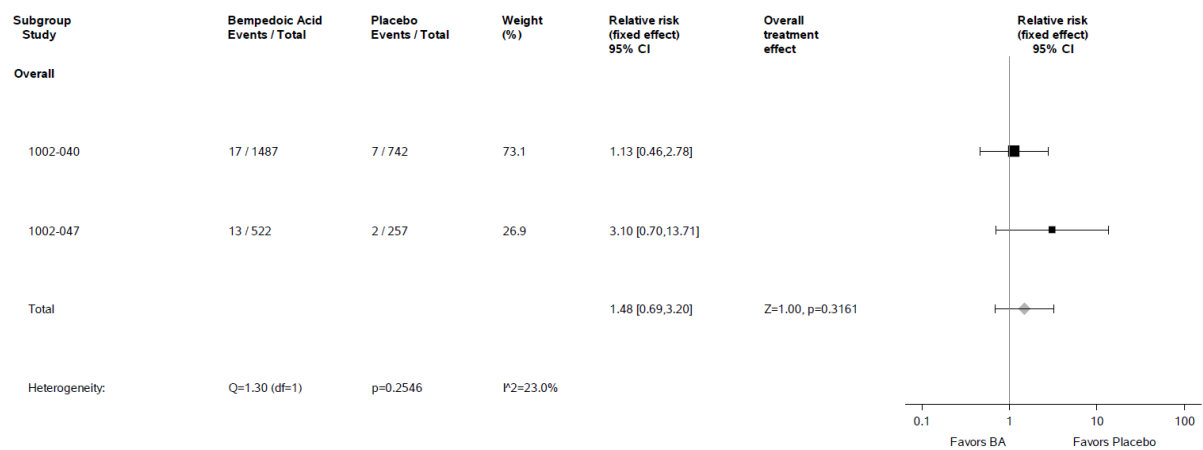


Abbildung 4-251: Meta-Analyse des RR für das schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Zusammenfassung der statistisch signifikanten Unterschiede in der Meta-Analyse für schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (stratifizierte Effektschätzer) zeigte sich für keines der schwerwiegenden UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht-schwer, schwer, schwerwiegend) dargestellt.

Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)

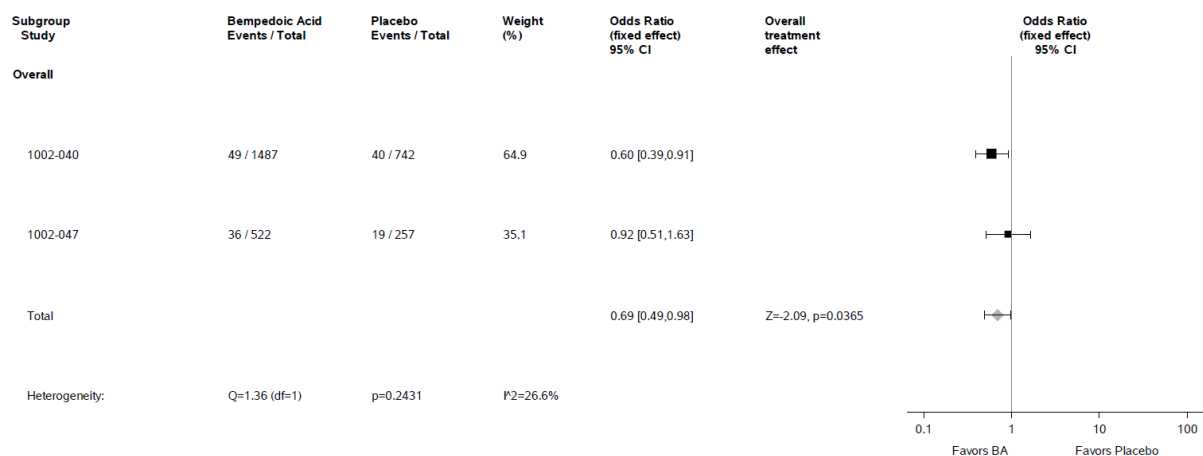


Abbildung 4-252: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

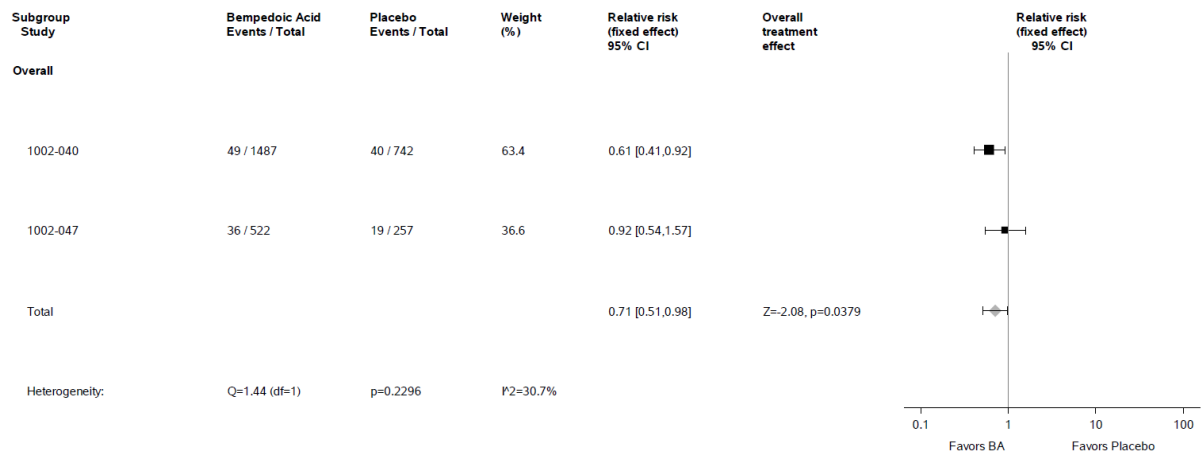


Abbildung 4-253: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

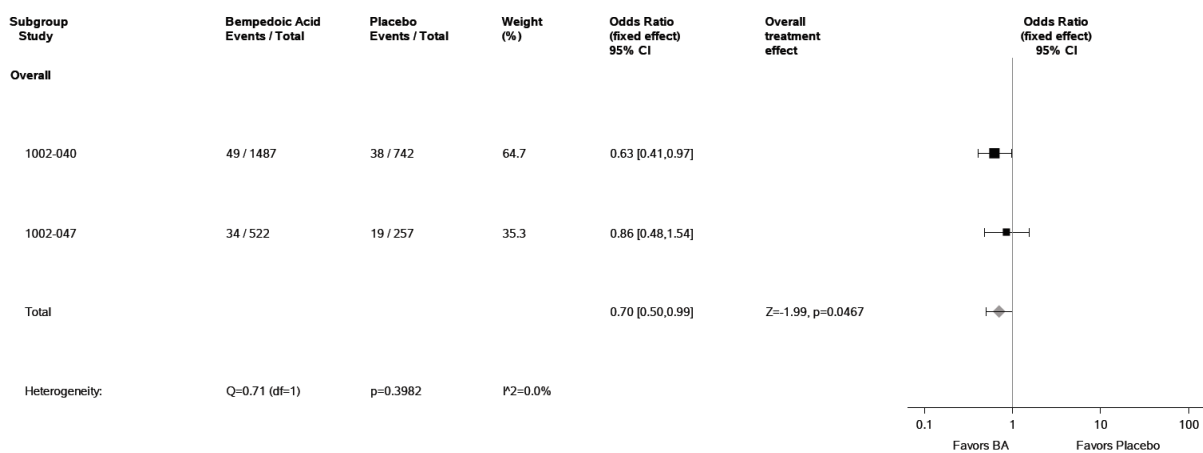


Abbildung 4-254: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

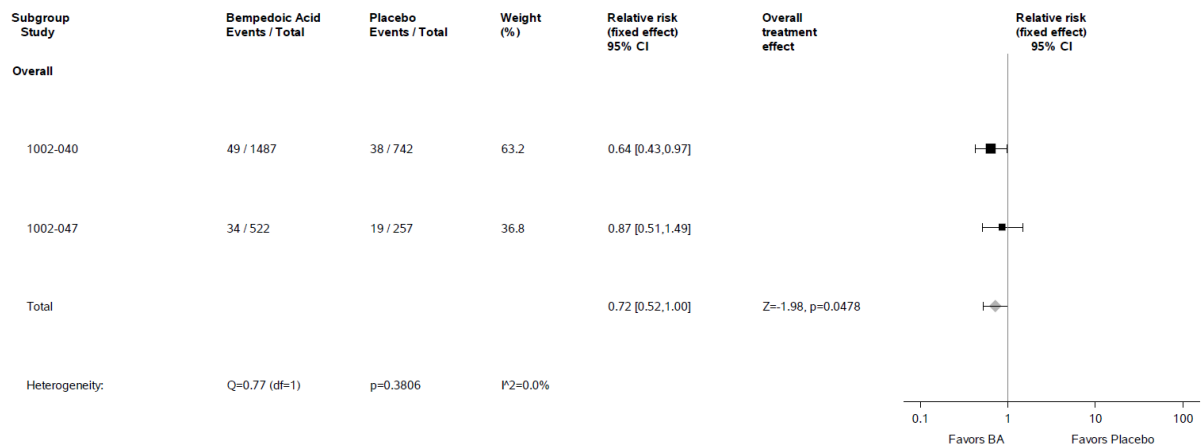


Abbildung 4-255: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation. Das RR der Meta-Analyse unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,7184 (95-%-KI: [0,5178, 0,9968]).

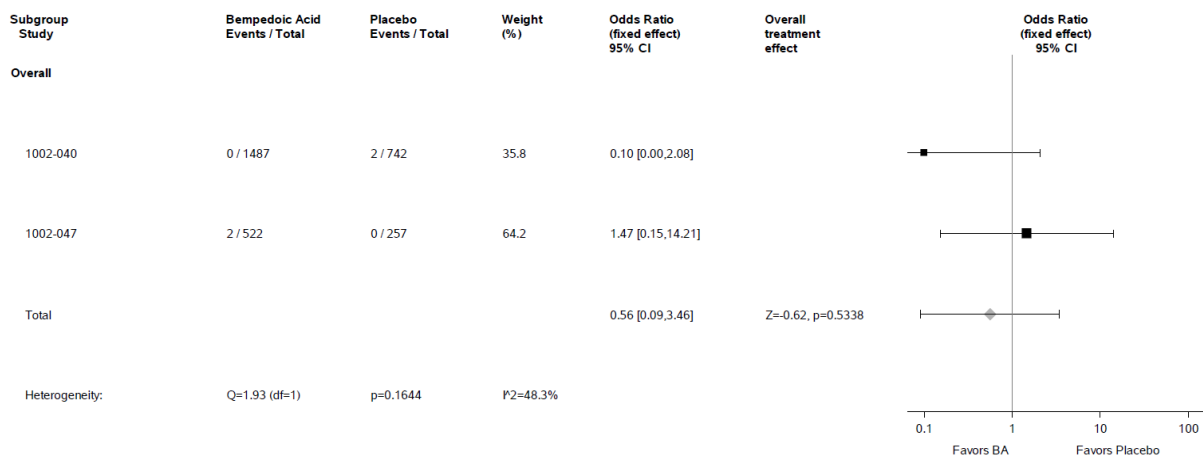


Abbildung 4-256: Meta-Analyse der OR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

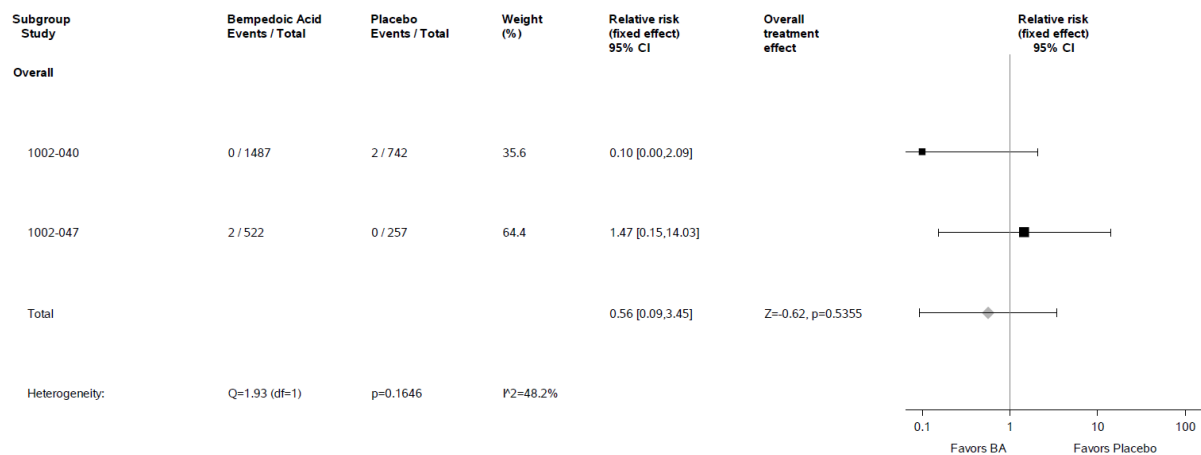


Abbildung 4-257: Meta-Analyse des RR für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (Abbildung 4-253) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0379$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,71 (95%-KI: [0,51; 0,98]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Die Analyse differenziert nach Schweregrad ergab für nicht-schweren Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (Abbildung 4-255) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0478$), mit einem RR (stratifizierte Analyse) von 0,72 (95%-KI: [0,52; 1,00]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. Bei schwerem Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (Abbildung 4-257) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,5355$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,56 (95%-KI: [0,09; 3,45]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegenden Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) dargestellt, da das UESI mit dem entsprechenden Schweregrad in der Einzelstudie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Gicht

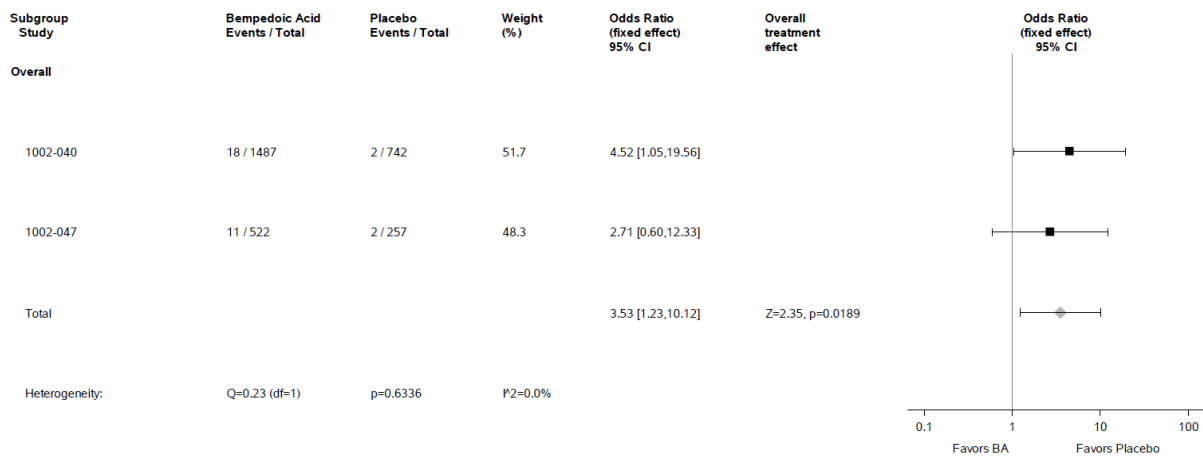


Abbildung 4-258: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

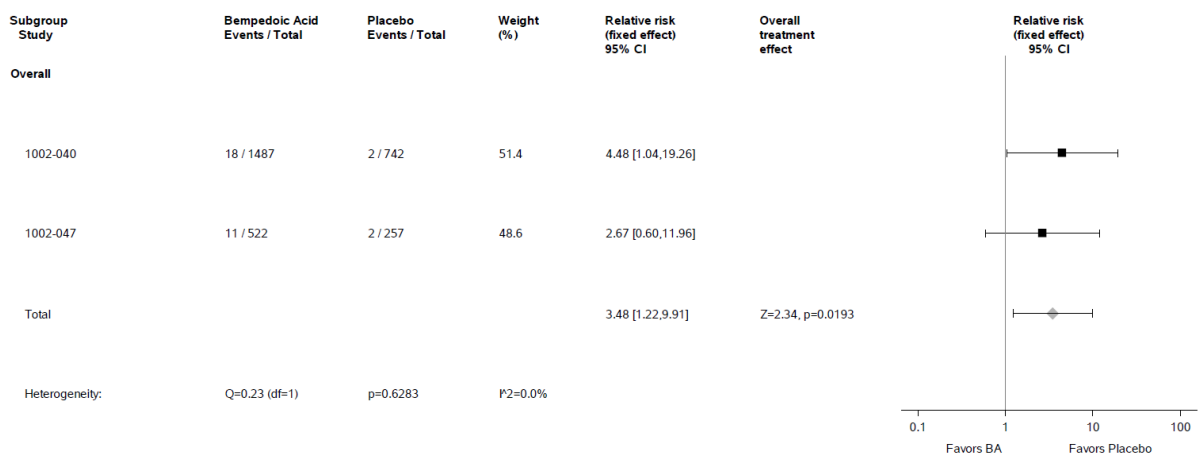


Abbildung 4-259: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

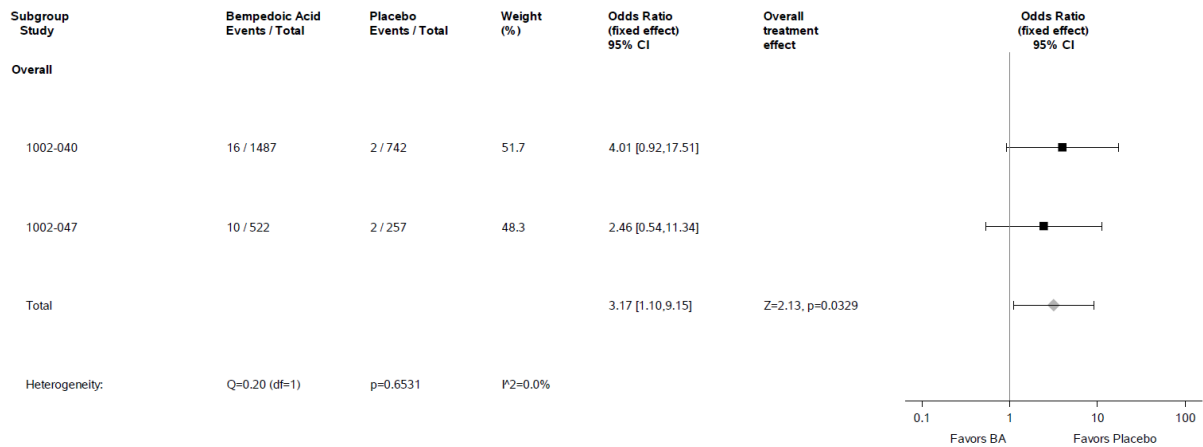


Abbildung 4-260: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

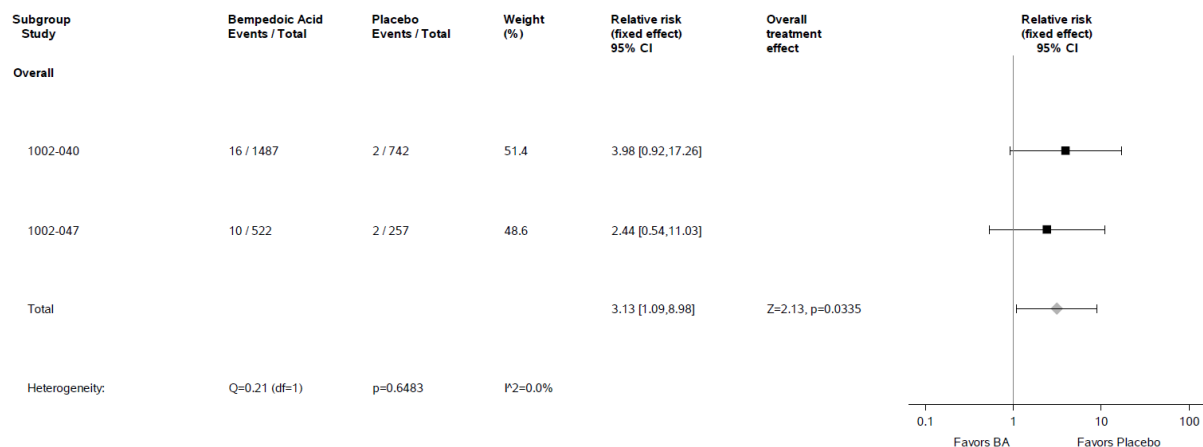


Abbildung 4-261: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

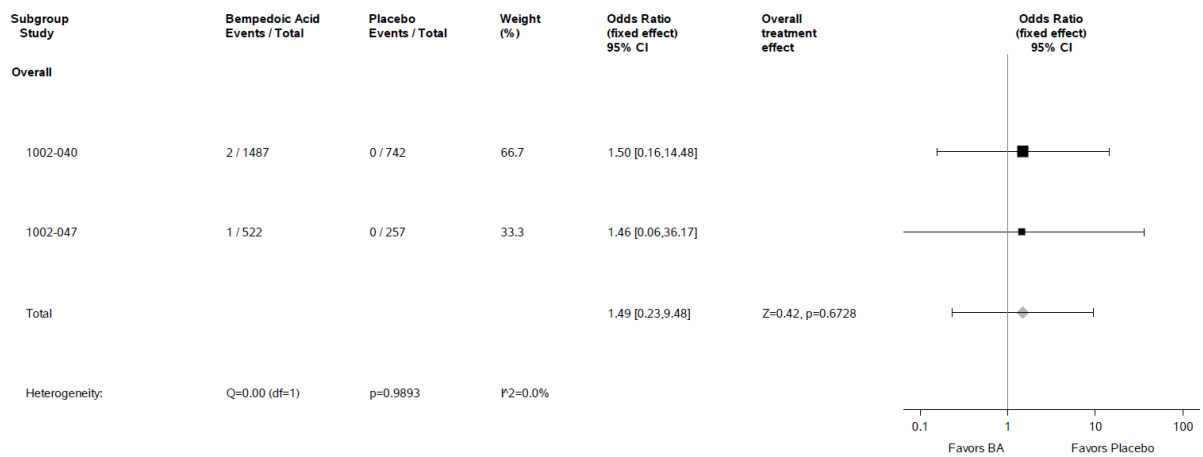


Abbildung 4-262: Meta-Analyse der OR für das UESI „Gicht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

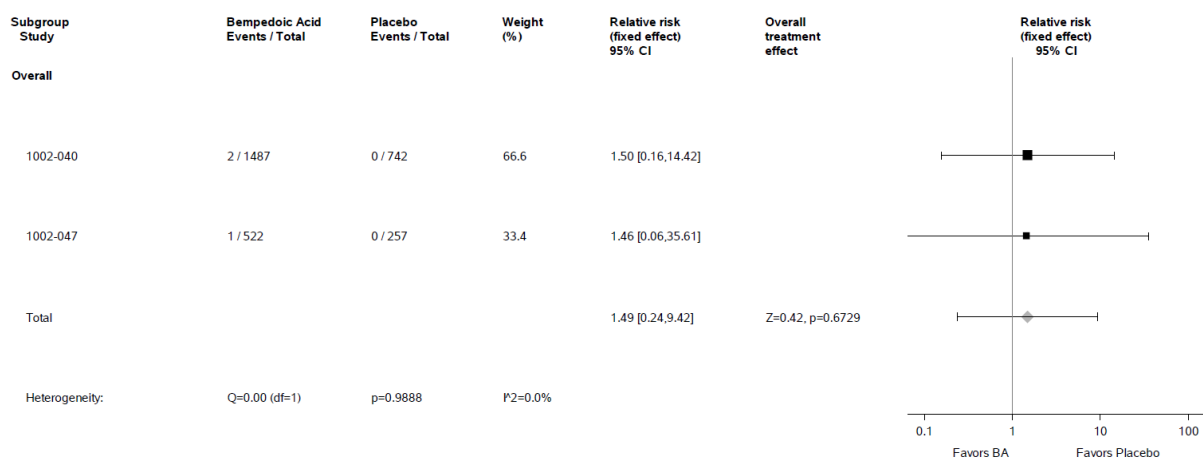


Abbildung 4-263: Meta-Analyse des RR für das UESI „Gicht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Da das UESI Gicht nur in der CLEAR WISDOM separat betrachtet wurde, wurde für die Meta-Analyse des UESI Gicht bei der CLEAR HARMONY der MedDRA-PT Gicht herangezogen, der in der Studie unter dem UESI renale Ereignisse erfasst wurde.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI Gicht (Abbildung 4-259) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure (p = 0,0193). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 3,48 (95%-KI: [1,22; 9,91]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Analyse differenziert nach Schweregrad zeigte für nicht-schwere Gicht (Abbildung 4-261) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0335$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 3,13 (95%-KI: [1,09; 8,98]). Bei schwerer Gicht (Abbildung 4-263) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,6729$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,49 (95%-KI: [0,24; 9,42]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende Gicht dargestellt, da das UESI mit dem entsprechenden Schweregrad in der Einzelstudie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Hepatische Ereignisse

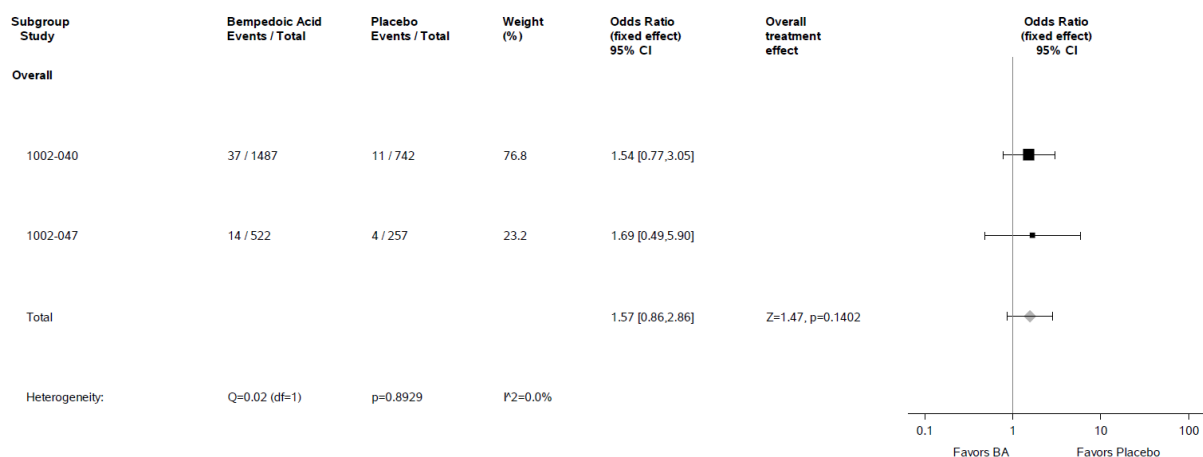


Abbildung 4-264: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hepatische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

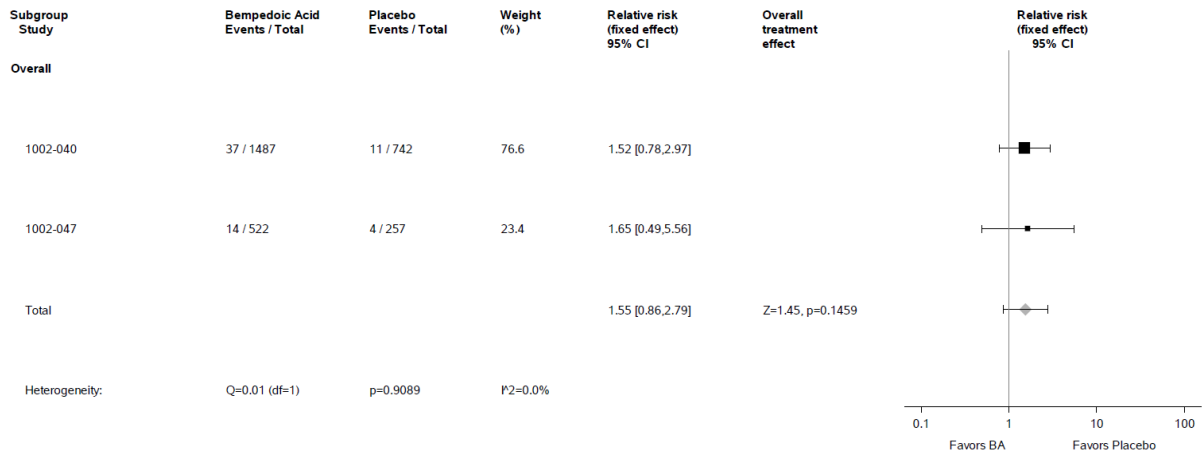


Abbildung 4-265: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hepatische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

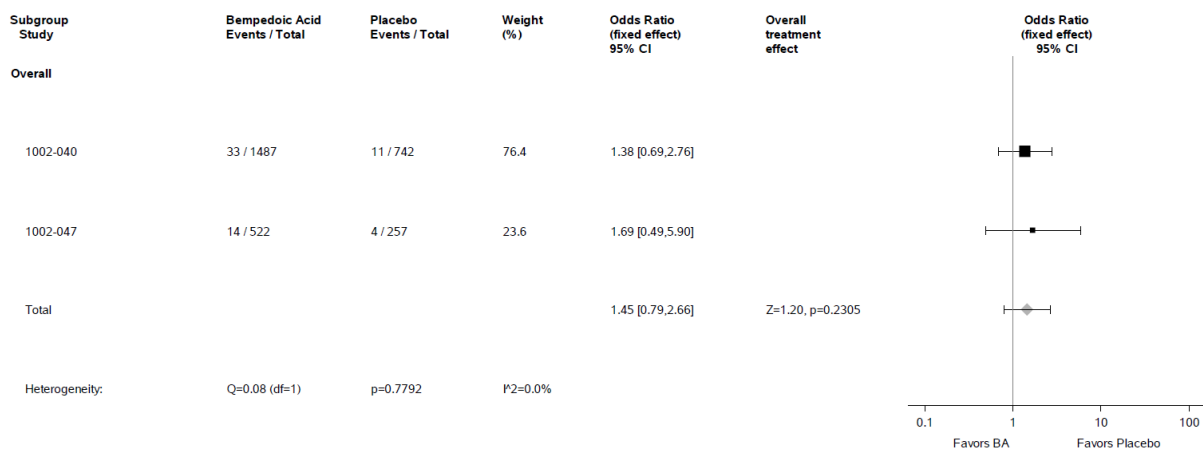


Abbildung 4-266: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hepatische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

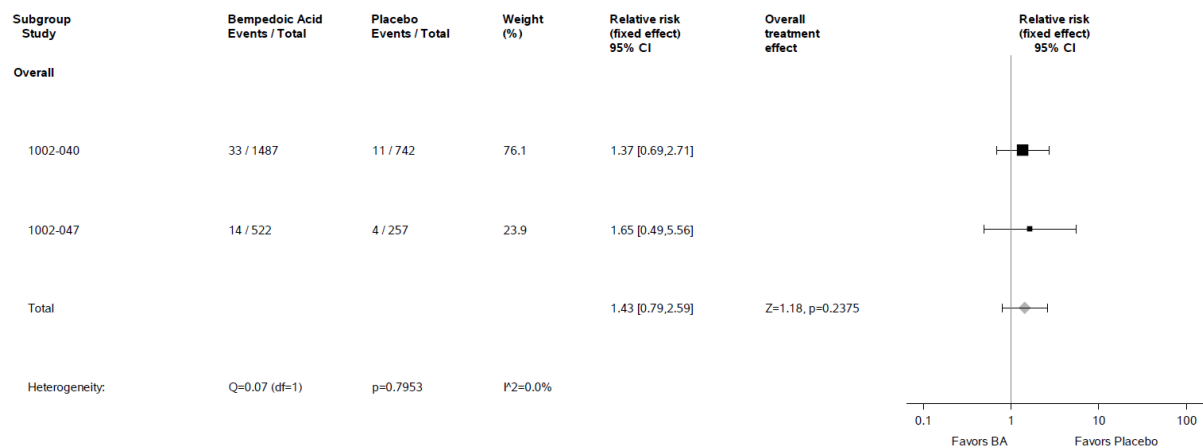


Abbildung 4-267: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hepatische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI hepatische Ereignisse (Abbildung 4-265) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,1459$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,55 (95%-KI: [0,86; 2,79]). Bei Betrachtung der nicht-schweren hepatischen Ereignisse (Abbildung 4-267) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2375$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,43 (95%-KI: [0,79; 2,59]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere und schwerwiegende hepatische Ereignisse dargestellt, da das UESI mit den entsprechenden Schweregraden in der Einzelstudie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Hypoglykämie

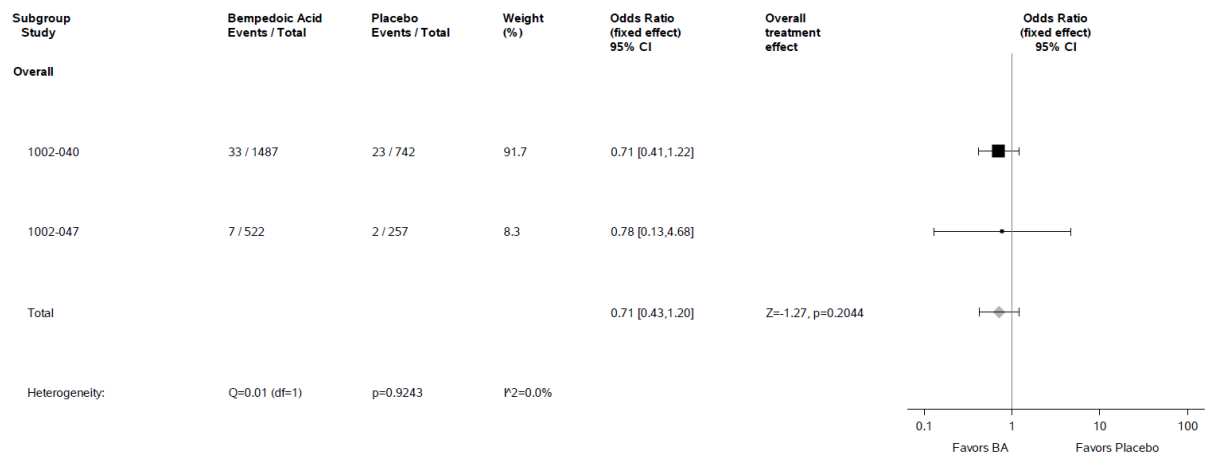


Abbildung 4-268: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hypoglykämie – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

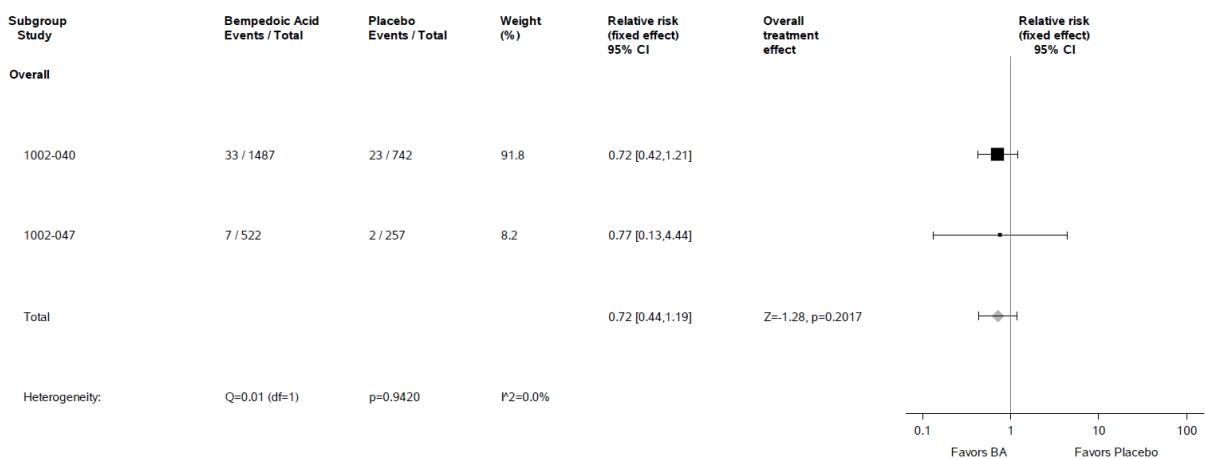


Abbildung 4-269: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hypoglykämie – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

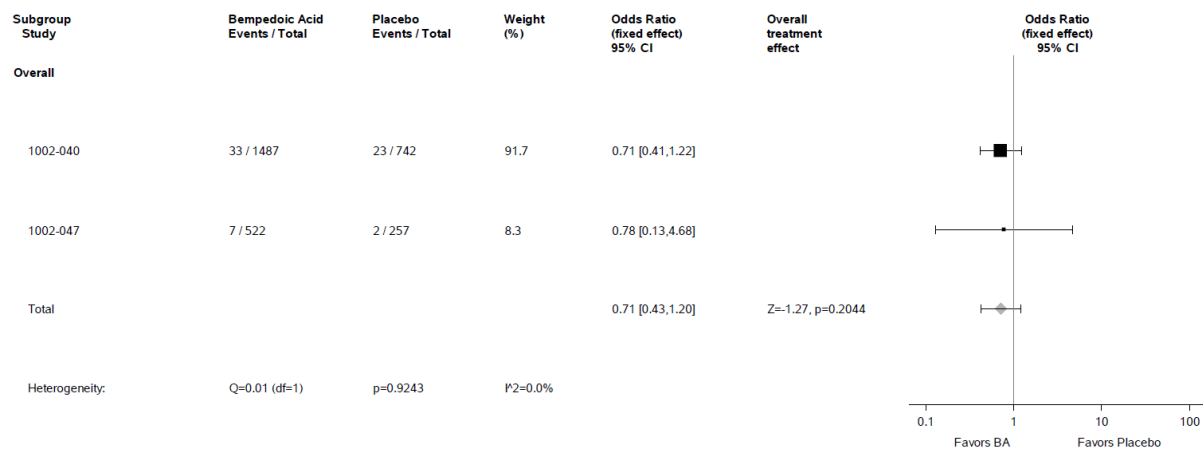


Abbildung 4-270: Meta-Analyse der OR für das UESI „Hypoglykämie – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

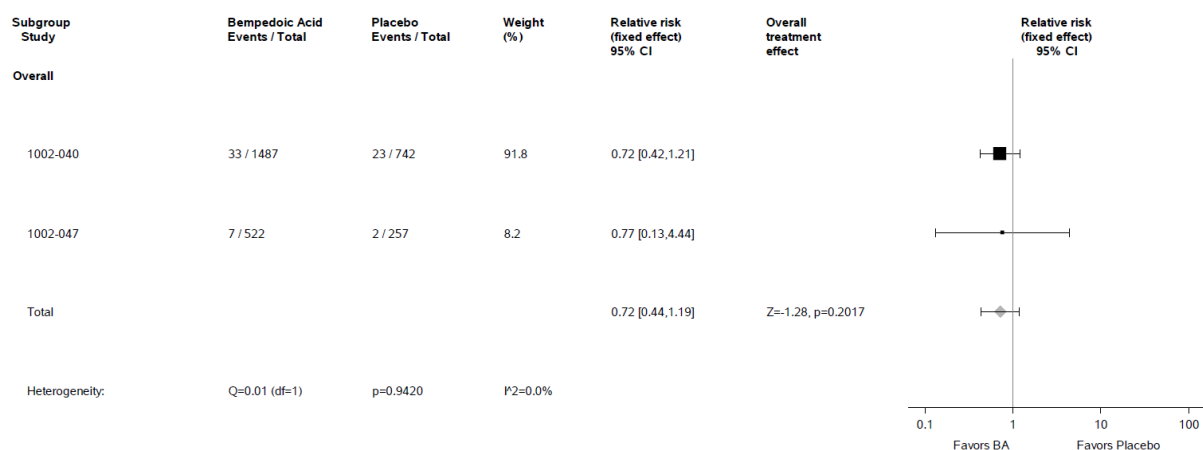


Abbildung 4-271: Meta-Analyse des RR für das UESI „Hypoglykämie – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI Hypoglykämie (Abbildung 4-269) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,2017$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,72 (95%-KI: [0,44; 1,19]). Bei Betrachtung der nicht-schweren Hypoglykämie (Abbildung 4-271) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2017$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,72 (95%-KI: [0,44; 1,19]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere und schwerwiegende Hypoglykämie dargestellt, da das UESI mit den entsprechenden Schweregraden in den beiden Einzelstudien nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Kreatinkinase erhöht

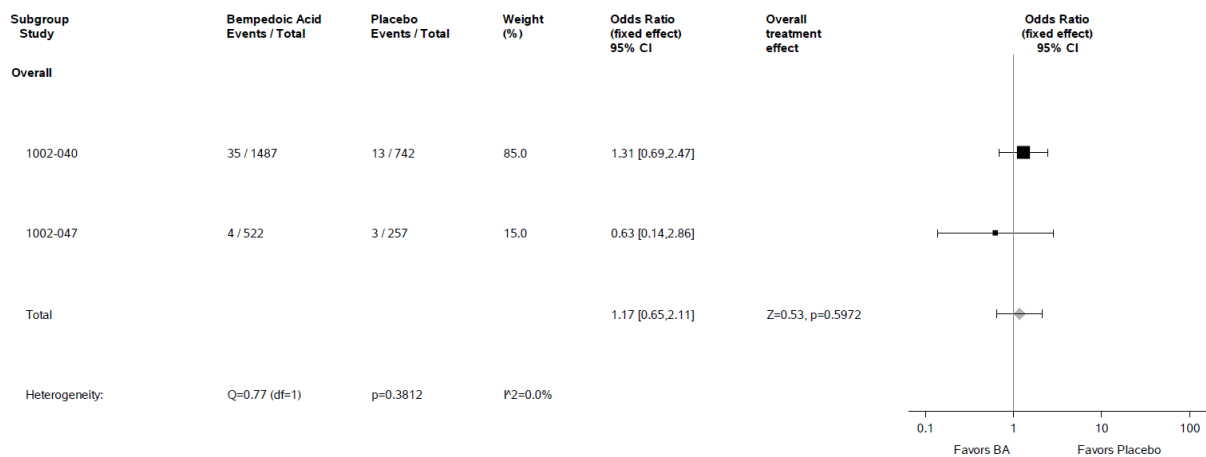


Abbildung 4-272: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

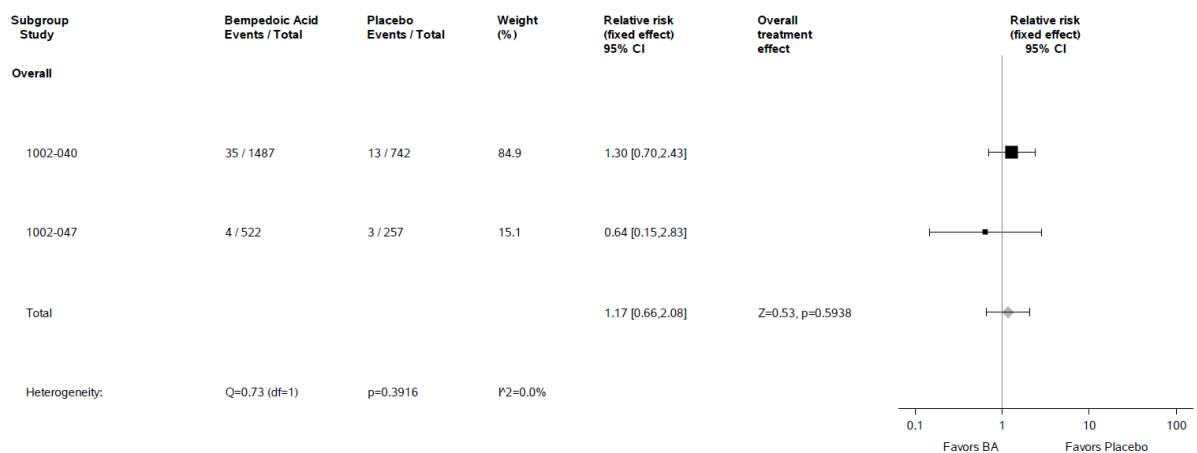


Abbildung 4-273: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

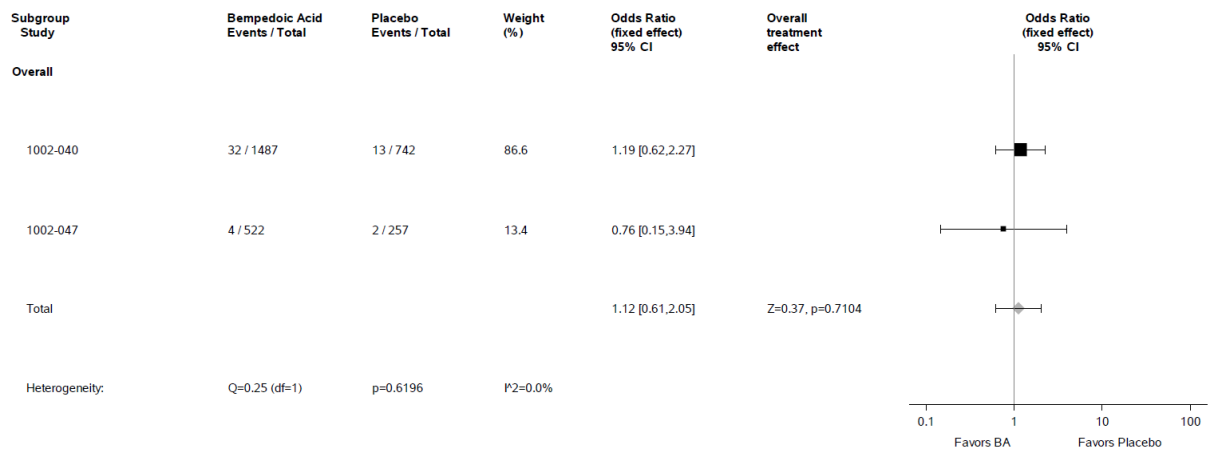


Abbildung 4-274: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

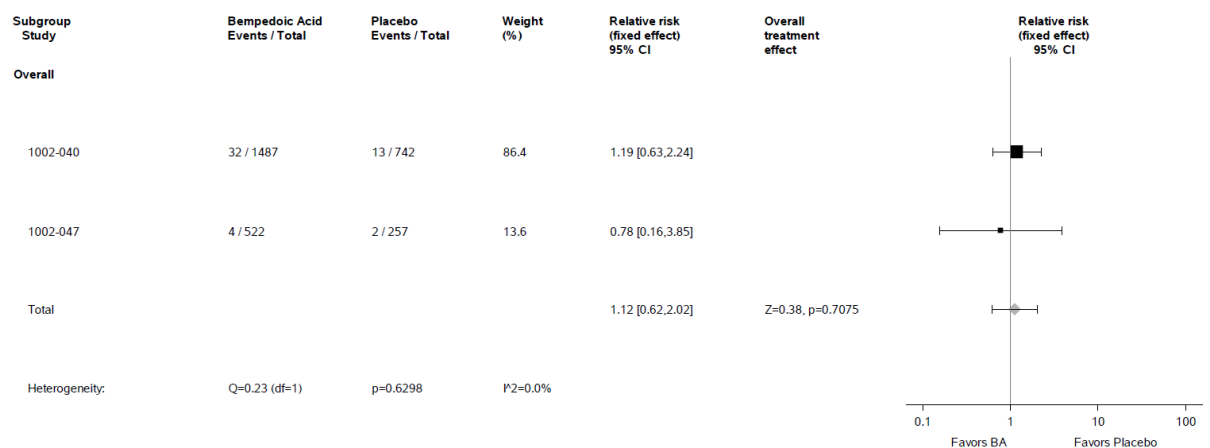


Abbildung 4-275: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

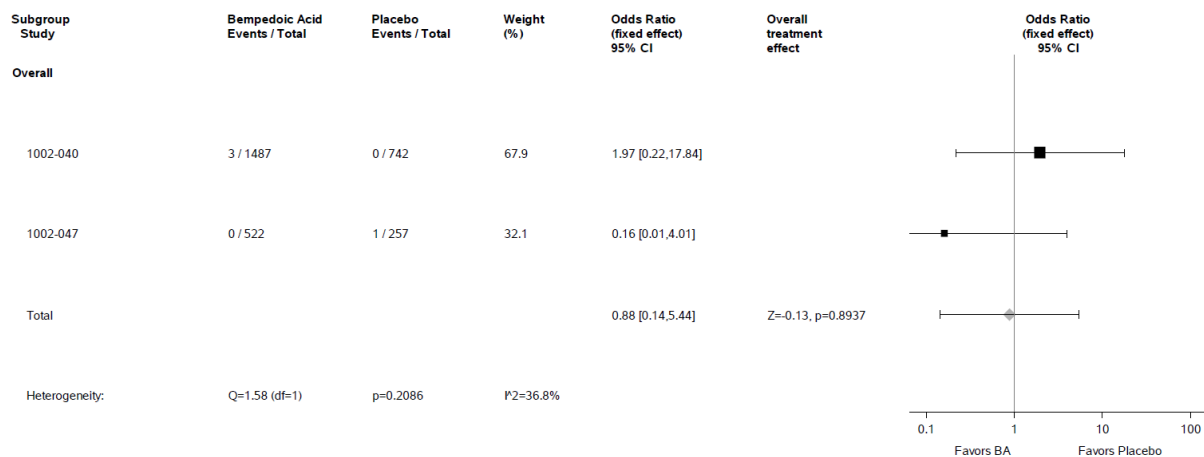


Abbildung 4-276: Meta-Analyse der OR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

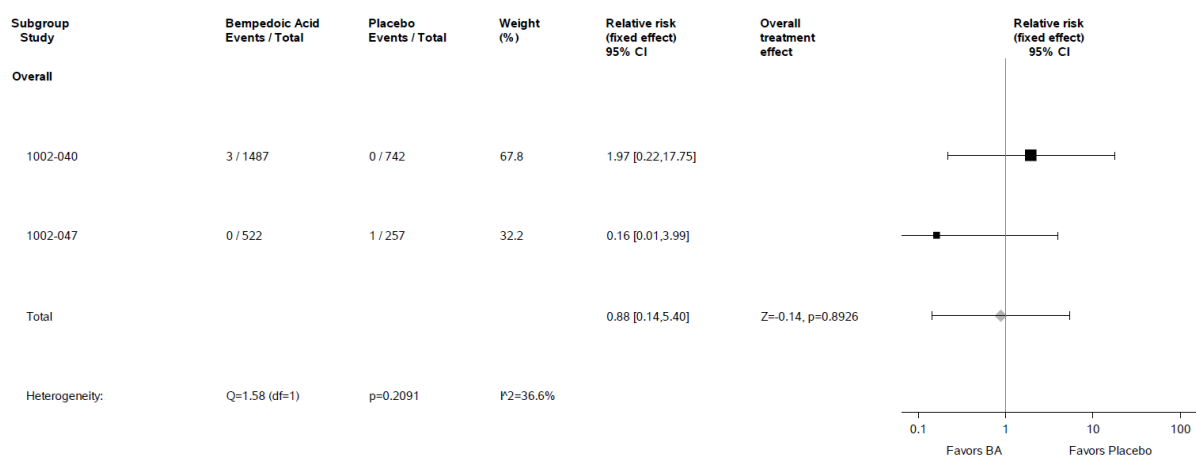


Abbildung 4-277: Meta-Analyse des RR für das UESI „Kreatinkinase erhöht – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI Kreatinkinase erhöht (Abbildung 4-273) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,5938$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,17 (95%-KI: [0,66; 2,08]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Analyse differenziert nach Schweregrad zeigte sowohl für das nicht-schwere UESI Kreatinkinase erhöht (Abbildung 4-275) als auch für das schwere UESI Kreatinkinase erhöht (Abbildung 4-277) jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der

Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe (nicht-schwer: $p = 0,7075$; schwer: $0,8926$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt $1,12$ (95%-KI: $[0,62; 2,02]$) für den Schweregrad nicht-schwer und $0,88$ (95%-KI: $[0,14; 5,40]$) für den Schweregrad schwer. Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für das schwerwiegende UESI Kreatinkinase erhöht dargestellt, da das UESI mit den entsprechenden Schweregraden in den Einzelstudien nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Metabolische Azidose

Das UESI Metabolische Azidose ist in der Studie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten. Daher ist für dieses UESI keine Meta-Analyse dargestellt.

Muskuläre Ereignisse

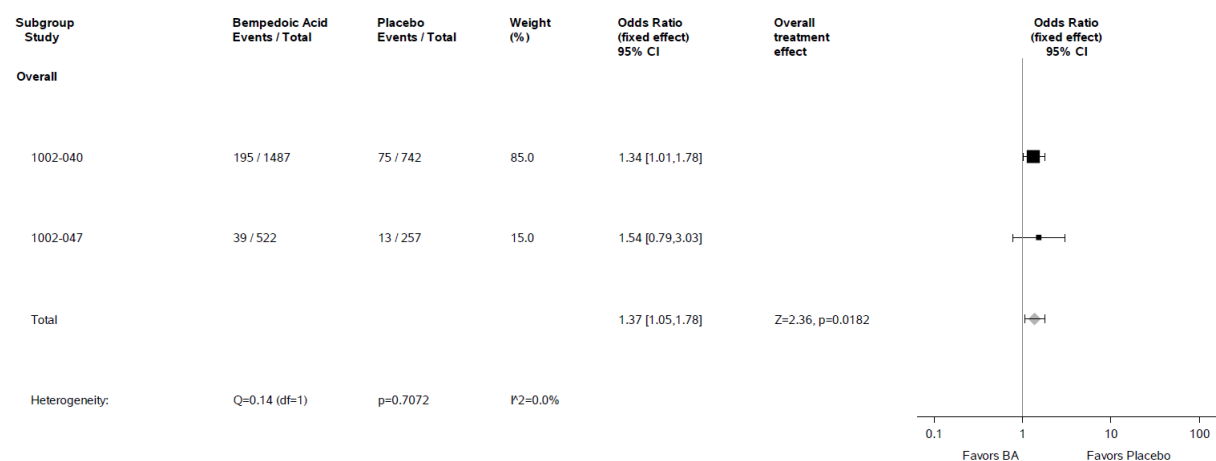


Abbildung 4-278: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

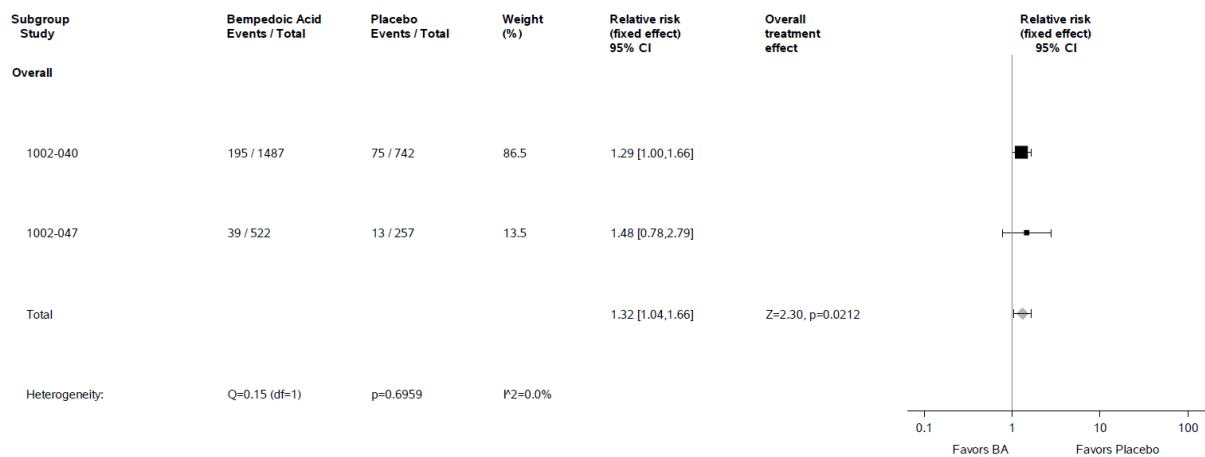


Abbildung 4-279: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

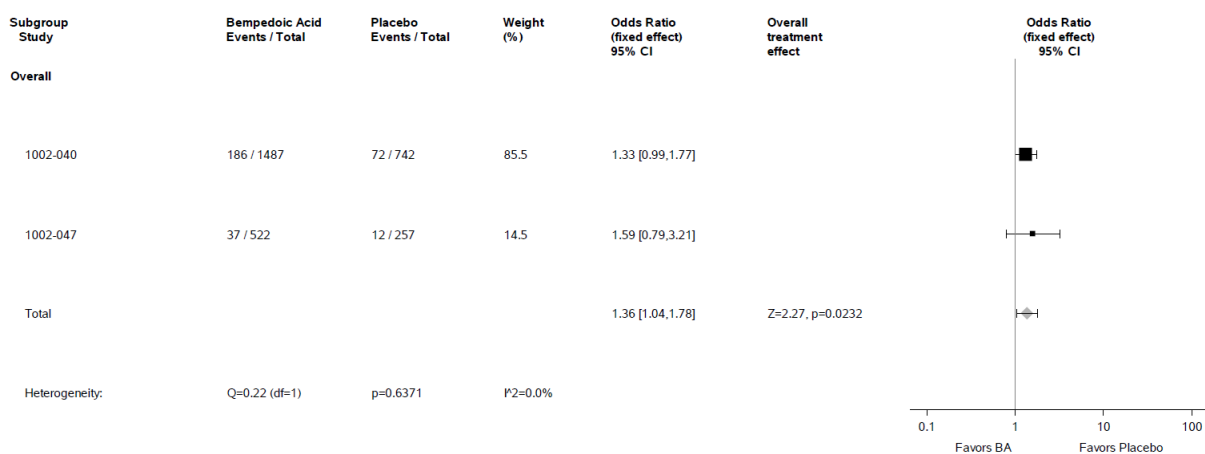


Abbildung 4-280: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

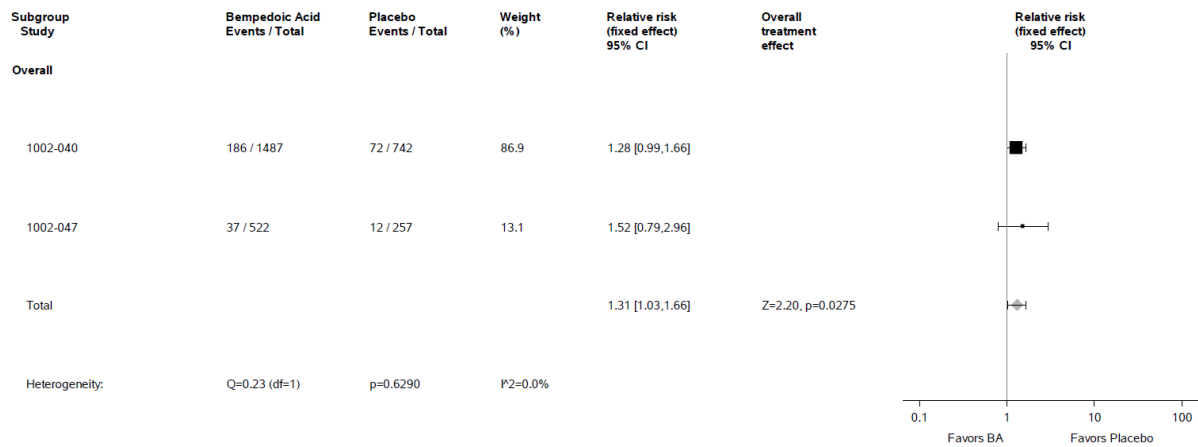


Abbildung 4-281: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

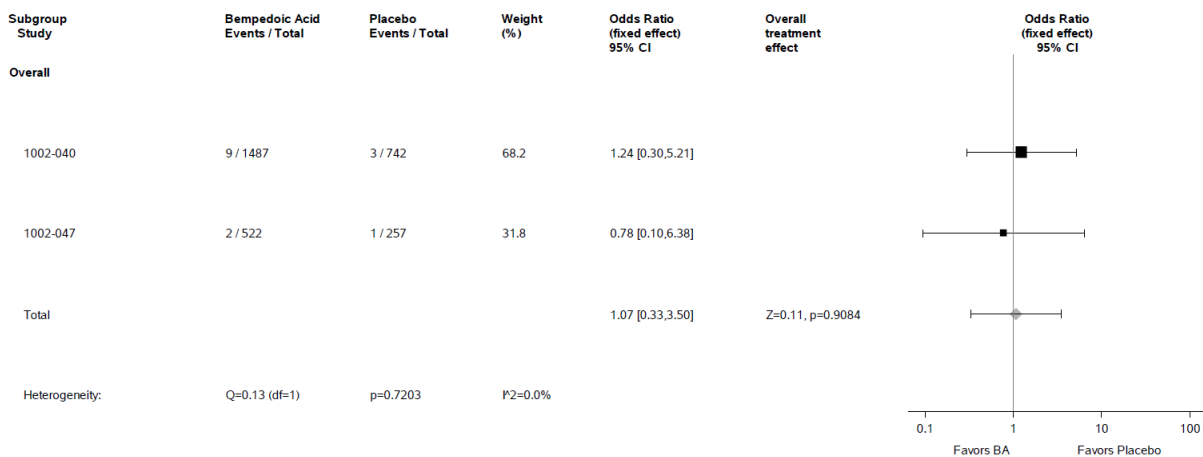


Abbildung 4-282: Meta-Analyse der OR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

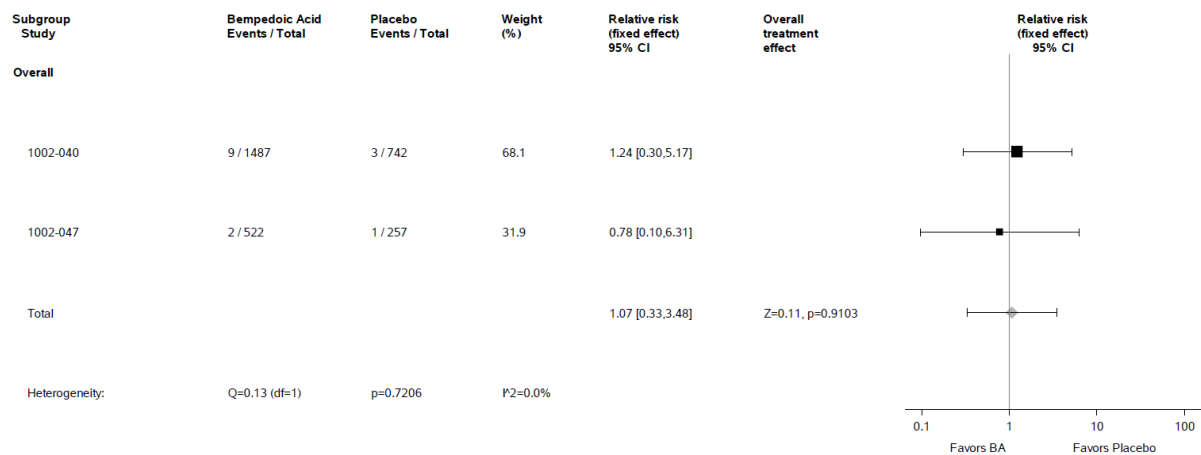


Abbildung 4-283: Meta-Analyse des RR für das UESI „Muskuläre Ereignisse – schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI muskuläre Ereignisse (Abbildung 4-279) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0212$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,32 (95-%-KI: [1,04; 1,66]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Analyse differenziert nach Schweregrad zeigte für nicht-schwere muskuläre Ereignisse (Abbildung 4-281) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0275$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,31 (95-%-KI: [1,03; 1,66]). Bei schweren muskulären Ereignissen (Abbildung 4-283) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,9103$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 1,07 (95-%-KI: [0,33; 3,48]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende muskuläre Ereignisse dargestellt, da das UESI mit dem entsprechenden Schweregrad in der Einzelstudie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Neurokognitive/neurologische Ereignisse

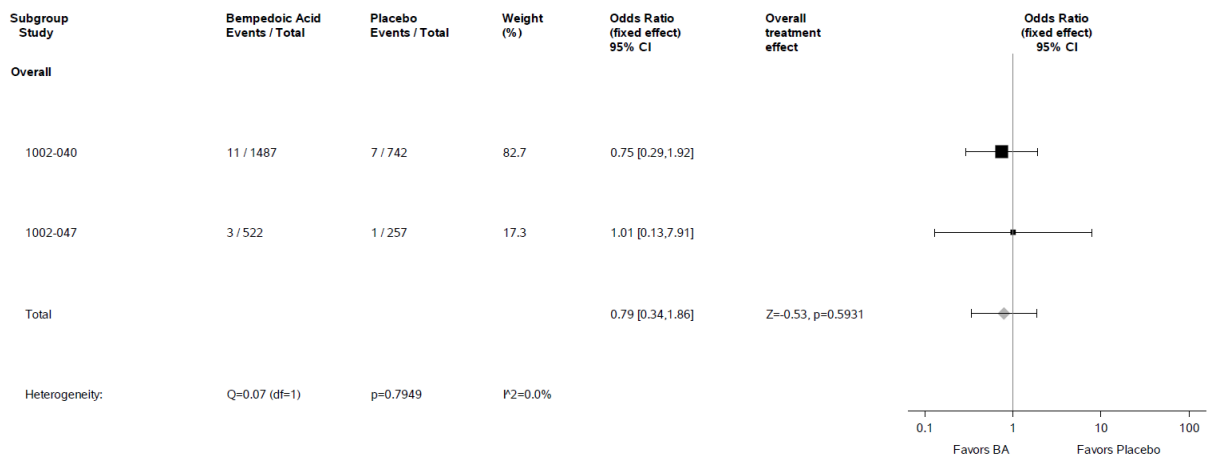


Abbildung 4-284: Meta-Analyse der OR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

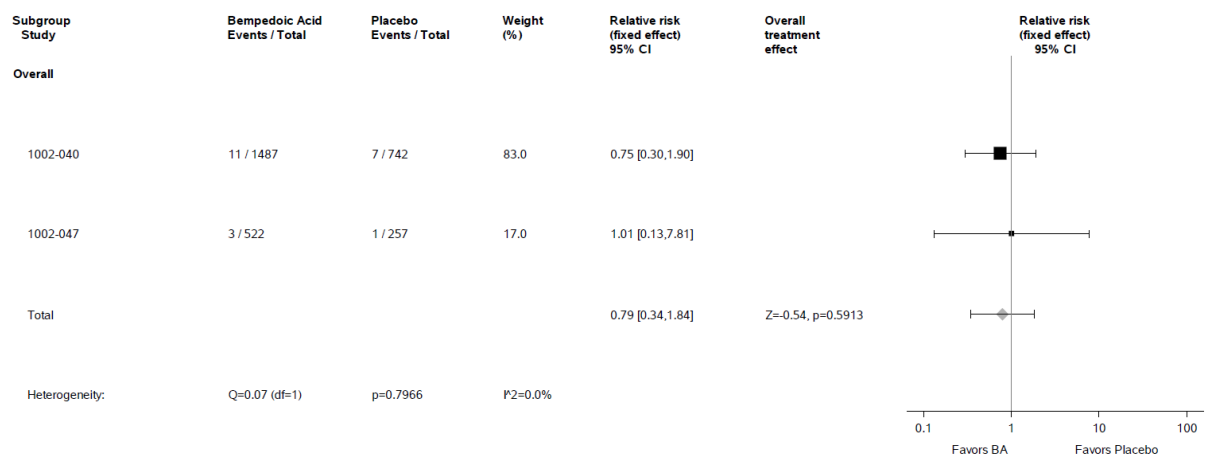


Abbildung 4-285: Meta-Analyse des RR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

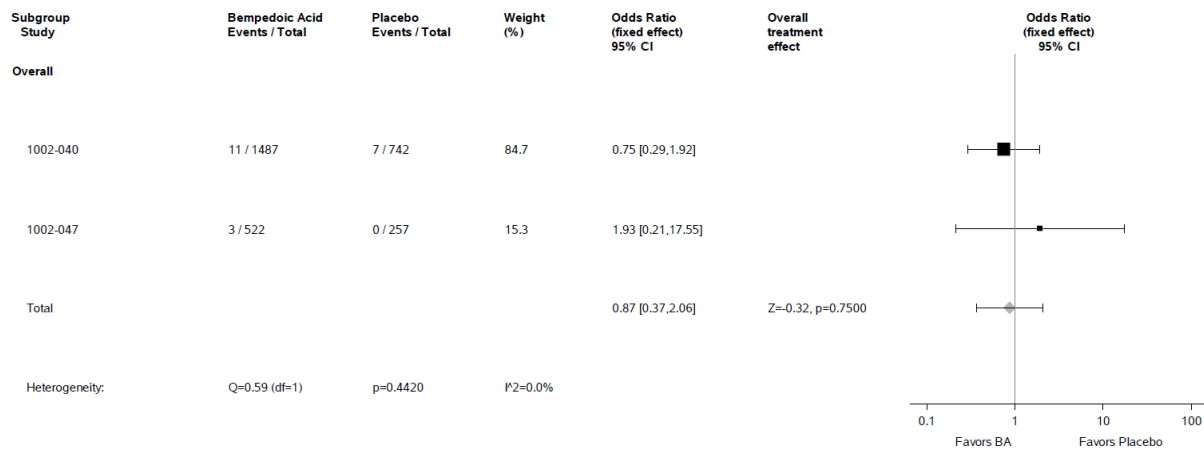


Abbildung 4-286: Meta-Analyse der OR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

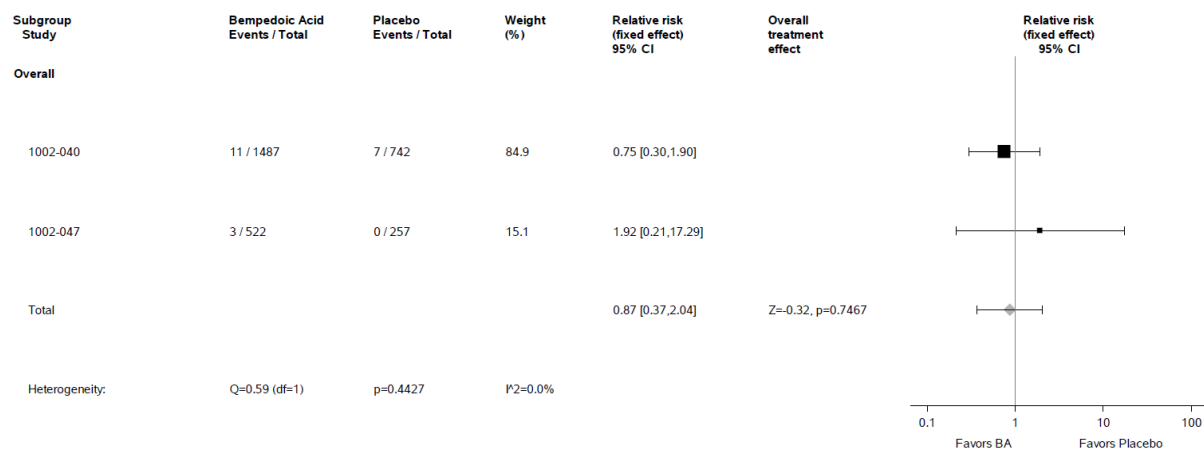


Abbildung 4-287: Meta-Analyse des RR für das UESI „Neurokognitive/neurologische Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI neurokognitive/neurologische Ereignisse (Abbildung 4-285) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,5913$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,79 (95%-KI: [0,34; 1,84]). Bei Betrachtung der nicht-schweren neurokognitiven/neurologischen Ereignisse (Abbildung 4-287) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,7467$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,87 (95%-KI: [0,37; 2,04]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere und schwerwiegende neurokognitive/neurologische Ereignisse dargestellt, da das UESI mit den entsprechenden Schweregraden jeweils in einer der Einzelstudien nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Renale Ereignisse

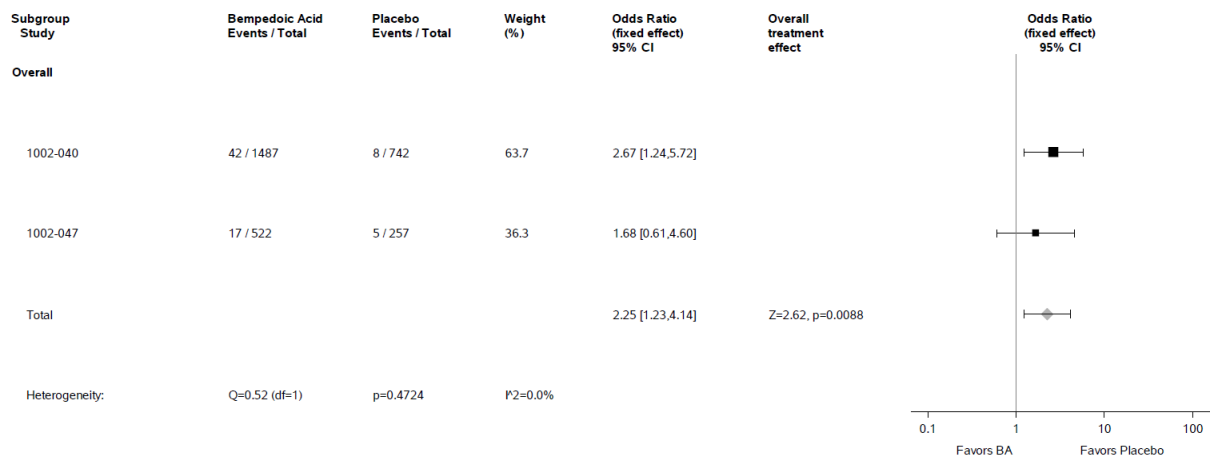


Abbildung 4-288: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

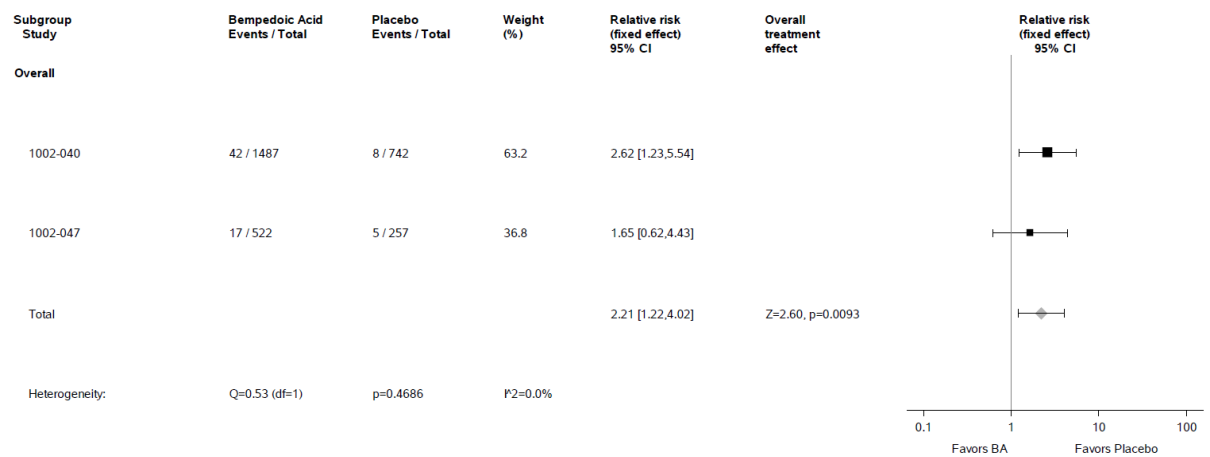


Abbildung 4-289: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – gesamt“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

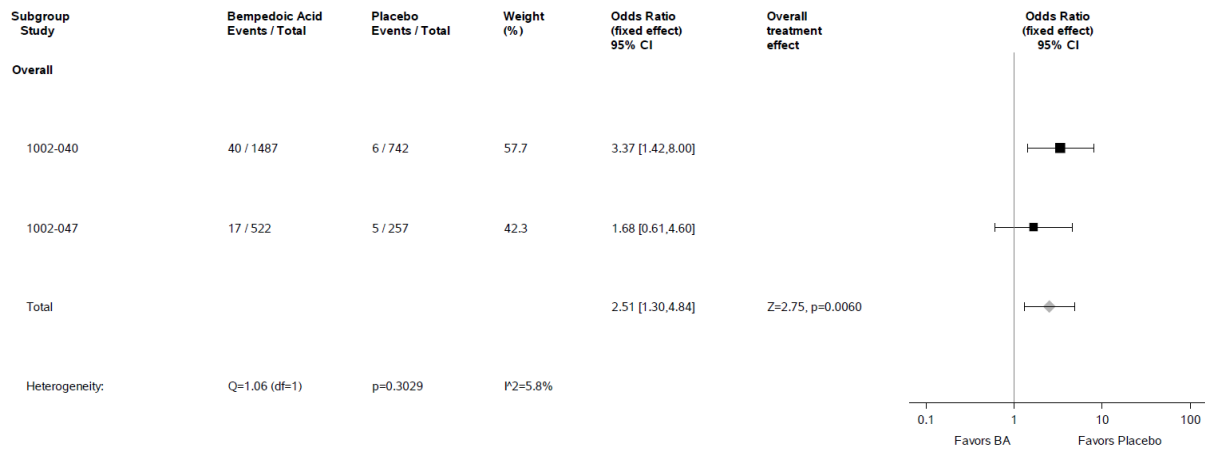


Abbildung 4-290: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

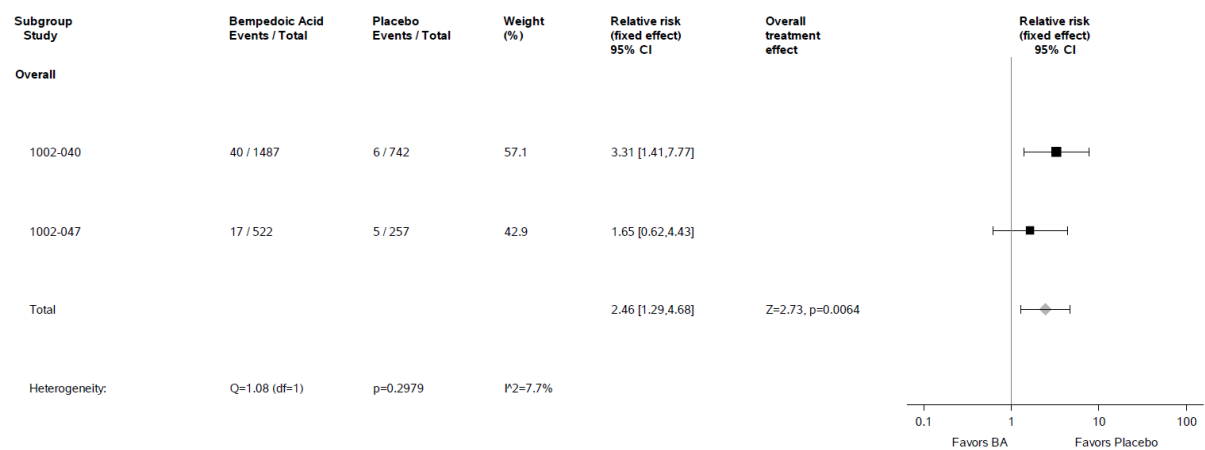


Abbildung 4-291: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – nicht-schwer“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

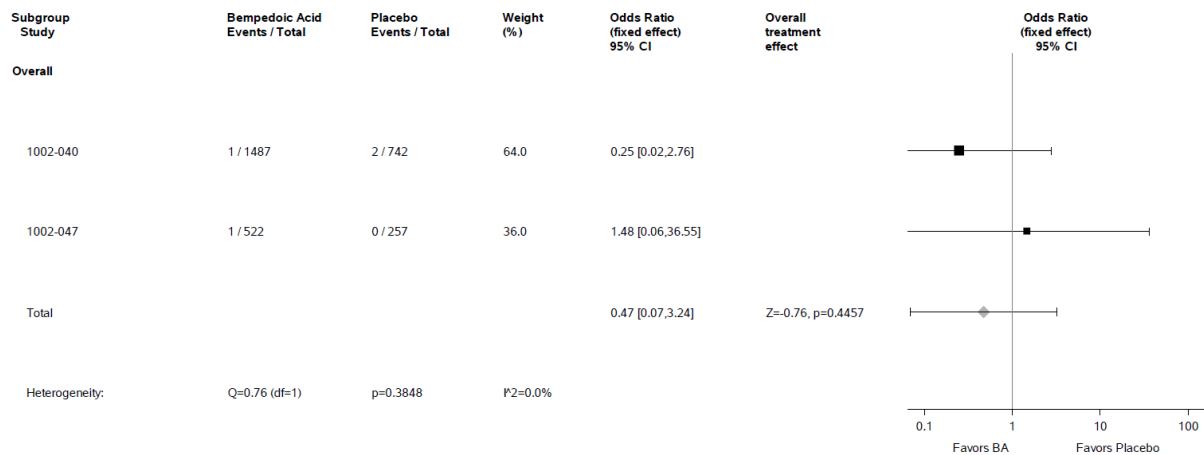


Abbildung 4-292: Meta-Analyse der OR für das UESI „Renale Ereignisse – schwerwiegend“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

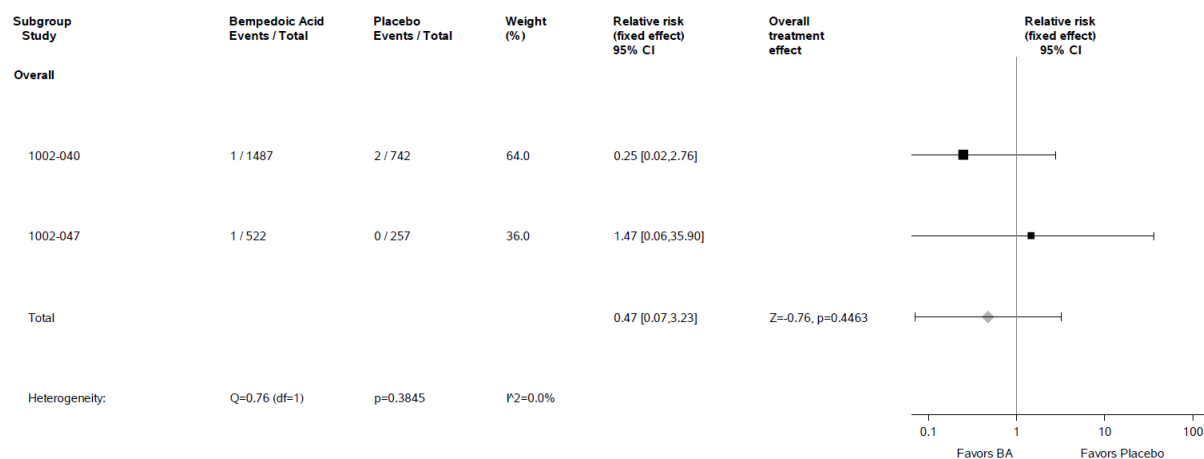


Abbildung 4-293: Meta-Analyse des RR für das UESI „Renale Ereignisse – schwerwiegend“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

Da Gicht in der CLEAR HARMONY unter dem UESI renale Ereignisse erfasst wurde, während das UESI Gicht in der CLEAR WISDOM separat betrachtet wurde, erfolgte die Meta-Analyse des UESIs renale Ereignisse für beide Studien unter Ausschluss des MedDRA-PT Gicht. Das UESI Gicht wird in der Meta-Analyse separat betrachtet.

In der Meta-Analyse zu „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergab sich für das UESI renale Ereignisse (Abbildung 4-289) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0093$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 2,21 (95%-KI: [1,22; 4,02]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Analyse differenziert nach Schweregrad zeigte für nicht-schwere renale Ereignisse (Abbildung 4-291) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0064$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 2,46 (95%-KI: [1,29; 4,68]). Bei schwerwiegenden renalen Ereignissen (Abbildung 4-293) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe ($p = 0,4463$). Das RR (stratifizierte Analyse) beträgt 0,47 (95%-KI: [0,07; 3,23]). Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$).

Es werden keine Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere renale Ereignisse dargestellt, da das UESI mit dem entsprechenden Schweregrad in der Einzelstudie CLEAR WISDOM nicht aufgetreten ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für nicht-stratifizierte Effektschätzer befinden sich in Anhang 4-G. Sie bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie der Meta-Analyse sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 0.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM)

Effektmodifikator Studie	Morbidity: LDL-C		Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse		Sicherheit	
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM
Geschlecht						
Männlich vs. weiblich	•	•	•	•	•	•
Alter						
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	•	•	•	•	•	•
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	•	•	•	•	•	•
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline						
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	•	•	•	•	•	•
Statin-Dosis zu Baseline						
Niedrig vs. moderat vs. hoch	•	○	•	○	•	○
Niedrig oder moderat vs. hoch	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•
Ethnie						
Weiß vs. Nicht-weiß	•	•	•	•	•	•

Effektmodifikator Studie	Morbidität: LDL-C		Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse		Sicherheit	
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM
LDL-C-Kategorie zu Baseline						
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	○	●	○	○	○	○
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	●	○	○	○	○	○
Diabetes-Vorgeschichte						
Ja vs. nein	●	●	●	●	●	●
Body-Mass-Index						
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	●	●	●	●	●	●
Geografische Region						
Nordamerika vs. Europa	●	●	●	●	●	●
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko						
Ja vs. nein	○	○	○	○	○	○
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (CLEAR SERENITY [ergänzend dargestellt])

Effektmodifikator	Morbidität: LDL-C	Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse	Sicherheit
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	●	●	●
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	●	●	●
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	●	●	●
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	○	○	○
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH	●	●	●
LMT zu Baseline			
Statin vs. Nicht-Statin vs. keine	●	●	●
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	●	●	●
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	●	○	○
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	○	○	○
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	●	●	●
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	●	●	●
HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.			

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: LDL-C – RCT

Nachfolgend sind die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Morbidität – Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ (Hauptanalyse) für die zur Darstellung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure herangezogenen Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse aus diesen beiden Studien dargestellt. Für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY sind die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen in Anhang 4-G dargestellt.

Stellen Sie in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmofikator für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C – Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmofikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,6508	0,1168	0,5679
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,6678	0,4218	0,2475
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,8511	0,5447	0,9502
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,7606	0,3811	0,5038
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,4673	0,8737	0,5547
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,7283	0,2311	0,1986
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,8215	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,7283	0,2862	0,2782
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,6639	0,9435	0,8949
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,4506	0,7424	0,4250
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,6022	0,4006	0,4572
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6382	0,2953	0,4101
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,9785	0,3535	0,2019
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,1703	0,0962	0,3568

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: LDL-C“ Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie. ¹ Für die Einzelstudien p-Wert des F-Tests vom ANCOVA-Modell einschließlich Behandlung, Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD und niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis), Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests. k.A.: keine Angabe.			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden bei der Hauptanalyse „Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ des Endpunktes „Morbidity: LDL-C“ für keine der analysierten Subgruppen statistisch signifikante Interaktionen belegt. Auch die Meta-Analyse beider Studien ergab keine signifikanten Interaktionen. Es besteht somit in keiner der Subgruppenanalysen eine relevante Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale.

Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie der Meta-Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

Nachfolgend sind die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse“ für die zur Darstellung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure herangezogenen Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse aus diesen beiden Studien dargestellt. Für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY sind die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen in Anhang 4-G berichtet.

Stellen Sie 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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, des Endpunktes „Endpunkt Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse“ dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Effektmodifikator für den Endpunkt „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse“ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris			
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,0901	0,2434	0,2552
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,8793	0,4762	0,9710
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,6697	0,4158	0,6912
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,8591	0,6258	0,9000
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,1750	n,b,	0,3332
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,6986	0,6576	0,7623
Niedrig oder moderat vs. hoch	k,A,	0,5712	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	1,0000	n,b,	n.b.

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,3155	n,b,	0,5448
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,3308	0,4213	0,7782
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,1204	0,5401	0,4243
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,7529	0,6293	0,7747
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,5574	0,4166	0,5755
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	n,b,	1,0000	n.b.
Kardiovaskulärer Tod			
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,5405	0,1615	0,4707
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2333	0,4692	0,4211
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5444	0,1562	0,4297
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,4913	0,3654	0,6678
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,5692	1,0000	0,9052
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,3827	1,0000	0,8666
Niedrig oder moderat vs. hoch	k,A,	0,9865	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,5998	1,0000	0,9138
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,6907	n,b,	0,9596
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,1761	0,4996	0,4473
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,3901	0,5750	0,6870

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6836	n,b,	0,7616
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	1,0000	0,5134	0,4926
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,5891	1,0000	0,8946
Koronare Revaskularisation			
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,0919	0,7125	0,2253
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,9907	0,4734	0,6724
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,9322	0,0132	0,3880
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,9968	0,0474	0,6832
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,7257	1,0000	0,7370
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,6210	0,3084	0,3854
Niedrig oder moderat vs. hoch	k,A,	0,1747	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,6301	0,1595	0,3643
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,8037	0,8308	0,7784
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,3261	0,8851	0,3986
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,1678	0,0202	0,7699
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6367	0,3479	0,9180
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,3648	0,0416	0,8943
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	1,0000	0,1731	0,4342

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt			
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,7762	0,2082	0,2505
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,3292	0,2890	0,8438
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,8875	0,7969	0,7762
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5339	0,5703	0,8969
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,3083	n,b,	0,5640
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,5865	0,3137	0,9318
Niedrig oder moderat vs. hoch	k,A,	0,6823	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,6619	0,2666	0,5236
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2197	0,4538	0,4959
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,0136	0,2785	0,0491
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,9614	0,5054	0,9469
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6470	0,1979	0,8707
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,9641	0,7982	0,7564
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,3309	0,2855	0,9389
Nicht-tödlicher Schlaganfall			
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,3661	0,1331	0,5780
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2309	0,4692	0,8994
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1824	0,3535	0,4234
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1117	0,5774	0,6191

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse“ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Hauptanalyse)		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	1,0000	1,0000	n.b.
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	n,b,	1,0000	0,7052
Niedrig oder moderat vs. hoch	k,A,	0,9865	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	1,0000	1,0000	n.b.
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,6907	n,b,	0,6175
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,7710	0,9439	0,7973
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	1,0000	0,3247	0,7730
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	n,b,	0,1649	0,9053
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,8259	1,0000	0,9366
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,4193	1,0000	0,8628
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie. ¹ Für die Einzelstudien p-Wert des F-Tests vom ANCOVA-Modell einschließlich Behandlung, Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD und niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis), Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests. k.A.: keine Angabe.			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

„niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse beider Studien 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.

CLEAR HARMONY

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt								
LDL-C-Kategorie zu Baseline								
< 100 mg/dl	825	15 (1,8)	427	5 (1,2)	1,349 [0,494; 3,684]	1,335 [0,500; 3,569]	0,006 [-0,007; 0,020]	0,3901
≥ 100 mg/dl	662	4 (0,6)	315	8 (2,5)	0,241 [0,069; 0,840]	0,249 [0,073; 0,851]	-0,019 [-0,038; -0,001]	0,0104
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In der Studie CLEAR HARMONY ergaben sich in den Subgruppenanalysen zu dem schweren kardiovaskulären Ereignis **Nicht-tödlicher Myokardinfarkt** des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ Hinweise auf eine

potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. \geq 100 mg/dl). In der Gesamtpopulation besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subgruppenanalysen nach LDL-C-Kategorie zu Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten mit LDL-C zu Baseline \geq 100 mg/dl ($p = 0,0104$), mit einem OR von 0,241 (95%-KI: [0,069; 0,840]) und einem RR von 0,249 (95%-KI: [0,073; 0,851]) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten mit LDL-C zu Baseline < 100 mg/dl (OR = 1,349; 95%-KI: [0,494; 3,684]; RR = 1,335; 95%-KI: [0,500; 3,569]; $p = 0,3901$). Zur Relevanz dieser möglichen Effektmodifikation ist die erhöhte Unsicherheit einer Subgruppenanalyse zu bedenken.

CLEAR WISDOM

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Koronare Revaskularisation								
Alter II								
< 75 Jahre	463	15 (3,2)	230	15 (6,5)	0,471 [0,223; 0,998]	0,489 [0,240; 0,997]	-0,033 [-0,069; 0,002]	0,0419
\geq 75 Jahre	59	5 (8,5)	27	0	2,996 [0,341; 26,301]	2,785 [0,351; 22,091]	0,085 [0,014; 0,156]	0,1233
Alter III								
< 65 Jahre	263	8 (3,0)	116	7 (6,0)	0,475 [0,164; 1,373]	0,495 [0,181; 1,356]	-0,031 [-0,079; 0,017]	0,1567
\geq 65 Jahre bis < 75 Jahre	200	7 (3,5)	114	8 (7,0)	0,478 [0,165; 1,384]	0,496 [0,182; 1,353]	-0,035 [-0,089; 0,018]	0,1605
\geq 75 Jahre	59	5 (8,5)	27	0	2,996 [0,341; 26,301]	2,785 [0,351; 22,091]	0,085 [0,014; 0,156]	0,1233
Diabetes-Vorgeschichte								
Ja	155	11 (7,1)	81	3 (3,7)	1,932 [0,518; 7,209]	1,851 [0,530; 6,461]	0,034 [-0,024; 0,091]	0,3002

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Nein	367	9 (2,5)	176	12 (6,8)	0,338 [0,134; 0,857]	0,355 [0,146; 0,865]	-0,045 [-0,085; -0,004]	0,0116
Geografische Region								
Nordamerika	155	7 (4,5)	72	1 (1,4)	2,380 [0,401; 14,113]	2;301 [0,409; 12,935]	0,031 [-0,011; 0,073]	0,2402
Europa	367	13 (3,5)	185	14 (7,6)	0,441 [0,200; 0,973]	0,461 [0,218; 0,971]	-0,041 [-0,084; 0,002]	0,0356
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								

In der Studie CLEAR WISDOM ergaben sich in den Subgruppenanalysen zu dem schweren kardiovaskulären Ereignis **Koronare Revaskularisation** des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Diabetes Vorgeschichte (ja vs. nein) und geografische Region (Nordamerika vs. Europa). In der Gesamtpopulation besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subgruppenanalysen nach Alter II zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten < 75 Jahre (p = 0,0419), mit einem OR von 0,471 (95%-KI: [0,223; 0,998]) und einem RR von 0,489 (95%-KI: [0,240; 0,997]) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre (OR = 2,996; 95%-KI: [0,341; 26,301]; RR = 2,785; 95%-KI: [0,351; 22,091]). Die Relevanz dieser möglichen Effektmodifikation ist aufgrund der erhöhten Unsicherheit einer Subgruppenanalyse fraglich.

Die Subgruppenanalysen nach Alter III zeigen einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in den Subgruppen der Patienten < 65 Jahre (p = 0,1567) und der Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre (p = 0,1605) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre (p = 0,3901). Da in keiner der Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestehen, wird eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter III nicht als relevant eingestuft.

Die Subgruppenanalysen nach Diabetes-Vorgeschichte zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes-Vorgeschichte ($p = 0,0116$), mit einem OR von 0,338 (95%-KI: [0,134; 0,857]) und einem RR von 0,355 (95%-KI: [0,146; 0,865]) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes-Vorgeschichte (OR = 1,932; 95%-KI: [0,518; 7,209]; RR = 1,851; 95%-KI: [0,530; 6,461]; $p = 0,3002$). Die Relevanz dieser möglichen Effektmodifikation ist aufgrund der erhöhten Unsicherheit einer Subgruppenanalyse fraglich.

Die Subgruppenanalysen nach geografischer Region zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten in Europa ($p = 0,0356$), mit einem OR von 0,441 (95%-KI: [0,200; 0,973]) und einem RR von 0,461 (95%-KI: [0,218; 0,971]) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten in Nordamerika (OR = 2,380; 95%-KI: [0,401; 14,113]; RR = 2,301; 95%-KI: [0,409; 12,935]; $p = 0,2402$). Die Relevanz dieser möglichen Effektmodifikation ist aufgrund der erhöhten Unsicherheit einer Subgruppenanalyse fraglich.

Meta-Analyse

Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

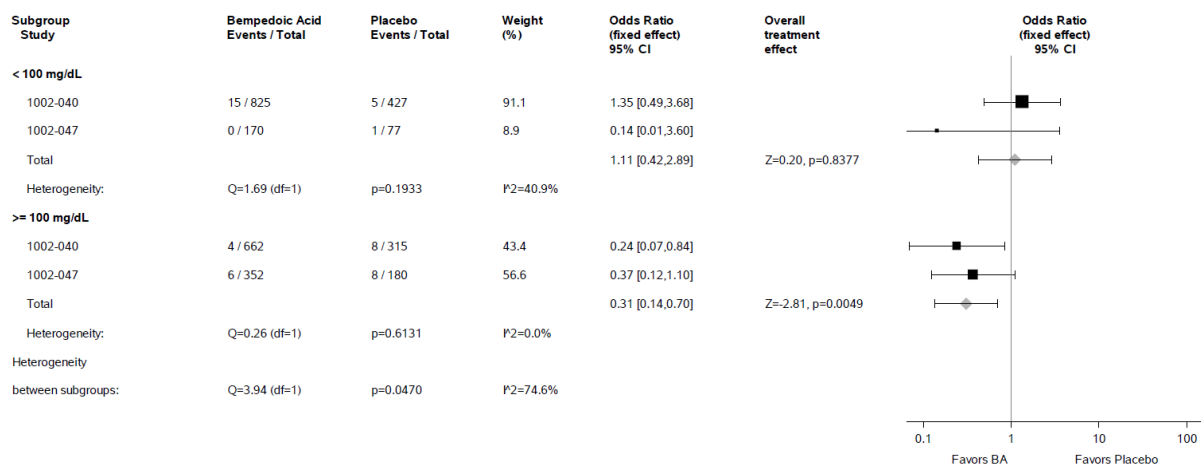


Abbildung 4-294: Meta-Analyse der OR der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. \geq 100 mg/dl) für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

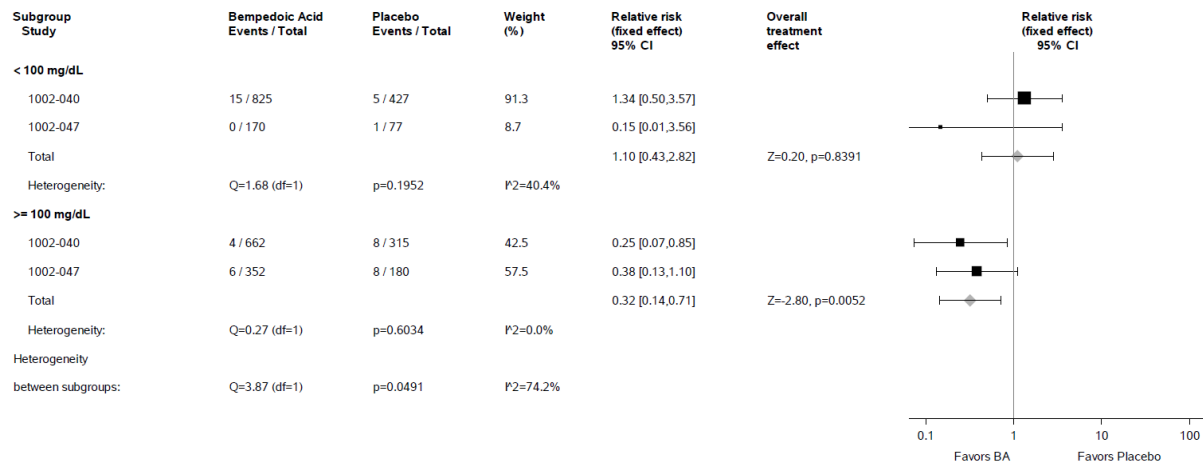


Abbildung 4-295: Meta-Analyse des RR der Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. \geq 100 mg/dl) für das schwere kardiovaskuläre Ereignis „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen für das schwere kardiovaskuläre Ereignis **nicht-tödlicher Myokardinfarkt** des Endpunktes „Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse – schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. \geq 100 mg/dl). Die Subgruppenanalyse nach LDL-C-Kategorie zu Baseline zeigte bei Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,8391$). Das RR beträgt 1,10 (95%-KI: [0,43; 2,82]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$). Bei Patienten mit LDL-C \geq 100 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0052$). Das RR beträgt 0,32 (95%-KI: [0,14; 0,71]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. In der Gesamtpopulation ergibt sich für das schwere kardiovaskuläre Ereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt ein statistisch signifikanter Vorteil der Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (RR: 0,56 (95%-KI: [0,32; 1,00]; Abbildung 4-21). Die Subgruppenanalyse könnte womöglich darauf hindeuten, dass insbesondere Patienten mit hohem LDL-C zu Baseline (LDL-C \geq 100 mg/dl) mit Bempedoinsäure einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo bezüglich des nicht-tödlichen Myokardinfarkts haben. Zur Relevanz dieses Subgruppeneffekts ist die erhöhte Unsicherheit einer Subgruppenanalyse zu bedenken.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit – RCT

Nachfolgend sind die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Sicherheit“ für die zur Darstellung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure herangezogenen Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse aus diesen beiden Studien dargestellt. Für die ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY sind die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen in Anhang 4-G berichtet.

Stellen Sie in Tabelle 4-71 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.

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 4-71)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-72)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-73)
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Tabelle 4-74)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Tabelle 4-75)

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Jegliche unerwünschte Ereignisse		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,3759	0,3425	0,1314
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,4467	0,9228	0,3457
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,6390	0,4891	0,9098
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,4913	0,8061	0,4580
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,0166	0,1277	0,0034
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,9963	0,7639	0,8642
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,4820	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,1689	0,4696	0,3381
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,4268	0,8508	0,4595
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,2291	0,8897	0,5733
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,4778	0,6379	0,8296
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,8612	0,4642	0,6871
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,5217	0,9087	0,6947
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,0104	0,5329	0,0061
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
¹ Für die Einzelstudien p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests.			
k.A.: keine Angabe.			

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie Schwere unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Schwere unerwünschte Ereignisse		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,3032	0,4535	0,8944
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2861	0,7625	0,3140
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0323	0,6757	0,0742
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1029	0,9125	0,1956
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,3270	0,6677	0,3316
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,0847	0,9681	0,2494
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,9201	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,9297	0,1495	0,9929
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5696	0,0734	0,1660
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,5131	0,9081	0,6169
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,9502	0,5508	0,5147
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,3906	0,7726	0,4372
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,1577	0,2350	0,6279
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,2533	0,1593	0,1121
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
¹ Für die Einzelstudien p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests.			
k.A.: keine Angabe.			

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,5358	0,5128	0,3485
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,4572	0,4238	0,2583
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0882	0,2006	0,0853
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,2367	0,4356	0,2236
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,9425	0,3443	0,8966
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,8420	0,5755	0,8238
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,2986	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,3669	0,5228	0,3198
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,9598	0,1477	0,3460
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,0300	0,8760	0,1133
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,8827	0,2935	0,4761
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,2732	0,4021	0,9128
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,2341	0,1915	0,7213
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,5864	0,0389	0,1880
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
¹ Für die Einzelstudien p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests.			
k.A.: keine Angabe.			

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,4054	0,1455	0,5638
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,5164	0,5855	0,4467
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1650	0,2555	0,2992
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,3778	0,5213	0,5304
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,5923	1,0000	0,9928
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	n.b.	0,9196	0,7185
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,6880	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,6230	1,0000	0,9947
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	n.b.	n.b.	0,8925
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,1045	0,9405	0,6040
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,9193	0,7131	0,8050
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,3933	0,4361	0,6296
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,1671	0,3402	0,1836
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,6123	1,0000	0,9938
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
¹ Für die Einzelstudien p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests.			
k.A.: keine Angabe; n.b., nicht berechenbar.			

Tabelle 4-75: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zu Behandlungsabbruch führten“ (CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM, Meta-Analyse)

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten		
	CLEAR HARMONY	CLEAR WISDOM	Meta-Analyse
Geschlecht			
Männlich vs. weiblich	0,2178	0,5485	0,8178
Alter			
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,0377	0,3556	0,0236
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0277	0,4816	0,3143
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0357	0,3489	0,1064
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline			
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,6233	0,9519	0,9289
Statin-Dosis zu Baseline			
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,5633	0,7525	0,9129
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.	0,9902	k.A.
Ethnie			
Weiß vs. Nicht-weiß	0,8310	0,0881	0,2080
LDL-C-Kategorie zu Baseline			
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,1074	0,3291	0,2296
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,9135	0,1464	0,5068
Diabetes-Vorgeschichte			
Ja vs. nein	0,9859	0,0376	0,1945
Body-Mass-Index			
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,9495	0,1941	0,7844
Geografische Region			
Nordamerika vs. Europa	0,3366	0,1741	0,0868
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko			
Ja vs. nein	0,0019	0,0963	0,0171
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LMT, lipidmodifizierende Therapie.			
¹ Für die Einzelstudien p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion. Für die Meta-Analyse p-Wert des Cochran's Q-Tests.			
k.A.: keine Angabe.			

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

- Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
 - CLEAR HARMONY (Tabelle 4-76)
 - CLEAR WISDOM (Tabelle 4-77)
 - Meta-Analyse (Tabelle 4-78)
- Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)
 - CLEAR HARMONY (Tabelle 4-79)
 - Meta-Analyse (Tabelle 4-80)

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 oder für die sich bei den Interaktionstests der Subgruppenanalysen kein signifikantes Ergebnis ergab, sind in Anhang 4-G dargestellt.

Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

CLEAR HARMONY

Tabelle 4-76: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (CLEAR HARMONY).

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert ¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – SOC gesamt	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,7509
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,0254
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0533
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0274
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,5407
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,5218
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	1,0000
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5468
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,8639
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,9231
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,3338
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,7374

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

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	1,0000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,4979
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2974
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5162
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,4417
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	1,0000
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,2478
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,0149
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,3980
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,8019
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,0579
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6879
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,0235
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,0786
Erkrankungen des Nervensystems – Synkope (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,0008

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,0038
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0471
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0107
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	1,0000
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,1859
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	1,0000
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2482
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,6557
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,4967
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,0453
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,1912
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,2388
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Osteoarthritis (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,7446
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,5426
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0028
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0087
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,7906

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

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,3971
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	1,0000
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	n.b.
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,9255
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,2603
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,4050
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,9696
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,1850
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,6210
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,3075
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,2309
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,3495
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	1,0000
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,7141
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,5468

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,7102
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,8367
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,0203
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,7386
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,1685
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,6660
Untersuchungen – Aspartataminotransferase erhöht (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,1241
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,4009
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,3190
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5655
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,4721
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,0313
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,6455
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,4849
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,0226
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,9576

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,2163
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,8955
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,6351
<p>ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.</p> <p>¹ p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion.</p> <p>k.A.: keine Angabe, n.b.: nicht berechenbar.</p>	

CLEAR WISDOM

Tabelle 4-77: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt “Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (CLEAR WISDOM).

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt “Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,7681
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2004
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1746
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,2563
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,3477
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,9610
Niedrig oder moderat vs. hoch	0,7944
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	1,0000
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,3099
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,6919
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,8530
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,7461
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,0216
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	1,0000

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

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt “Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenkrankungen – SOC gesamt	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,0929
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,7024
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,3951
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,7006
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,1208
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,8203
Niedrig oder moderat vs. hoch	0,9761
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,5998
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2712
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,0254
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,0357
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,0639
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,6780
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,0927
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.	
¹ p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion.	

Meta-Analyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) (Meta-Analyse).

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und - PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung (PT)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,6244
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,4262
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0481
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1333
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,7117
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,1439
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,3322
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,5662
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,2494
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,9443
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,5371
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,8397
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,6568

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – jegliche UE nach MedDRA-SOC und - PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,5980
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,7377
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,0355
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,1858
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,3005
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,6595
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	n.b.
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2255
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,8113
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,6970
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,5013
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,9793
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	n.b.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.	
¹ p-Wert des Cochran's Q-Tests.	
k.A.; keine Angabe; n.b.: nicht berechenbar.	

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

CLEAR HARMONY

In der CLEAR HARMONY ergab sich in der Gesamtpopulation bezüglich des Endpunktes „Sicherheit – Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ nur für UE der MedDRA-SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-55). Für diese schweren UE ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Subgruppenanalysen. Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

CLEAR WISDOM

In der CLEAR WISDOM bestand in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit schwerer UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (siehe Tabelle 4-55). Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Meta-Analyse

In der Meta-Analyse ergab sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit schwerer UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm. Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Weder in der CLEAR HARMONY noch in der CLEAR WISDOM noch in der Meta-Analyse bestand in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit schwerwiegender UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (siehe Tabelle 4-56). Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (CLEAR HARMONY).

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt “Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI) – gesamt	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,0405
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2652
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,6694
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5381
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,8602
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,7388
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,8184
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2367
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,3144
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,5310
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,5806
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,1866
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	n.b.
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI) – nicht-schwer	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,0272

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt “Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,2779
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,7413
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,5557
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,8312
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,7133
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,8530
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,2093
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,3340
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,3635
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,6563
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,2062
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	n.b.
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.	
¹ p-Wert des Likelihood-Quotienten-Tests Typ 3 für das log-binomiale Regressionsmodell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Behandlung × Subgruppe-Interaktion.	
k.A.; keine Angabe; n.b.: nicht berechenbar.	

CLEAR WISDOM

In der CLEAR WISDOM bestand in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI; siehe Tabelle 4-58). Die Interaktionsterme und Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Meta-Analyse

Tabelle 4-80: Ergebnisse des Interaktionstests für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ (Meta-Analyse).

Effektmodifikator	Interaktions-p-Wert¹ für den Endpunkt „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer (UESI)	
Geschlecht	
Männlich vs. weiblich	0,0412
Alter	
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	0,1224
< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,9263
< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre	0,3045
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline	
HeFH (mit/ohne ASCVD) vs. nur ASCVD	0,7422
Statin-Dosis zu Baseline	
Niedrig vs. moderat vs. hoch	0,8940
Niedrig oder moderat vs. hoch	k.A.
Ethnie	
Weiß vs. nicht-weiß	0,7096
LDL-C-Kategorie zu Baseline	
< 130 mg/dl vs. ≥ 130 mg/dl bis < 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl	0,8668
< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl	0,8465
Diabetes-Vorgeschichte	
Ja vs. nein	0,5329
Body-Mass-Index	
< 25 kg/m ² vs. 25 kg/m ² bis < 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	0,8277
Geografische Region	
Nordamerika vs. Europa	0,0509
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko	
Ja vs. nein	0,4386
ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LMT, lipidmodifizierende Therapie; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.	
¹ p-Wert des Cochran's Q-Tests.	
k.A.; keine Angabe.	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse beider Studien 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.

Unerwünschte Ereignisse: Hauptkategorien**CLEAR HARMONY**

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Jegliche UE								
Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline								
HeFH (mit/ohne ASCVD)	73	60 (82,2)	35	34 (97,1)	0,274 [0,044; 1,698]	0,849 [0,753; 0,958]	-0,148 [-0,252; -0,043]	0,0330
Nur ASCVD	1414	1107 (78,3)	707	550 (77,8)	1,029 [0,828; 1,280]	1,006 [0,959; 1,055]	0,005 [-0,032; 0,042]	0,7955
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko								
Ja	61	46 (75,4)	26	25 (96,2)	0,179 [0,030; 1,057]	0,784 [0,666; 0,922]	-0,207 [-0,339; -0,076]	0,0239
Nein	1426	1121 (78,6)	716	559 (78,1)	1,052 [0,845; 1,310]	0,992 [0,948; 1,038]	0,005 [-0,032; 0,042]	0,7801
Schwere UE								
Alter								
< 75 Jahre	1234	138 (11,2)	604	59 (9,8)	1,141 [0,822; 1,583]	1,122 [0,835; 1,507]	0,014 [-0,016; 0,044]	0,3610
≥ 75 Jahre	253	47 (18,6)	138	11 (8,0)	2,441 [1,246; 4,782]	2,149 [1,184; 3,898]	0,105 [0,039; 0,171]	0,0056
Schwerwiegende UE								
LDL-C-Kategorie zu Baseline:								
< 100 mg/dl	825	121 (14,7)	427	48 (11,2)	1,347 [0,942; 1,925]	1,295 [0,947; 1,770]	0,033 [-0,005; 0,072]	0,1023
≥ 100 mg/dl	662	95 (14,4)	315	56 (17,8)	0,772 [0,537; 1,110]	0,803 [0,593; 1,087]	-0,034 [-0,084; 0,016]	0,1730

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

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
UE, die zum Behandlungsabbruch führten								
Alter I								
< 65 Jahre	608	4 (0,7)	269	1 (0,4)	0,895 [0,103; 7,790]	0,895 [0,104; 7,707]	0,003 [-0,007; 0,013]	0,6100
≥ 65 Jahre	879	9 (1,0)	473	1 (0,2)	2,281 [0,455; 11,437]	2,232 [0,459; 10,855]	0,008 [0,000; 0,016]	0,0929
Alter II								
< 75 Jahre	1234	8 (0,6)	604	2 (0,3)	1,084 [0,187; 6,269]	1,084 [0,191; 6,156]	0,003 [-0,003; 0,010]	0,3884
≥ 75 Jahre	253	5 (2,0)	138	0	3,425 [0,406; 28,854]	3,364 [0,408; 27,755]	0,020 [0,003; 0,038]	0,0939
Alter III								
< 65 Jahre	608	4 (0,7)	269	1 (0,4)	0,895 [0,103; 7,790]	0,895 [0,104; 7,707]	0,003 [-0,007; 0,013]	0,6100
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	626	4 (0,6)	335	1 (0,3)	1,252 [0,202; 7,771]	1,259 [0,214; 7,399]	0,004 [-0,005; 0,013]	0,4401
≥ 75 Jahre	253	5 (2,0)	138	0	3,425 [0,406; 28,854]	3,364 [0,408; 27,755]	0,020 [0,003; 0,038]	0,0939
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko								
Ja	61	1 (1,6)	26	0	1,318 [0,052; 33,552]	1,309 [0,055; 30,995]	0,016 [-0,015; 0,048]	0,5140
Nein	1426	12 (0,8)	716	2 (0,3)	1,257 [0,254; 6,211]	1,251 [0,257; 6,087]	0,006 [-0,001; 0,012]	0,1311
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								
Es werden nur UE angegeben, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war.								

In der Studie CLEAR HARMONY ergaben sich in den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **jegliche UE** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) und maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (ja vs. nein). In der Gesamtpopulation besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subgruppenanalysen nach kardiovaskulärer Risikokategorie zu Baseline zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten mit HeFH (mit/ohne ASCVD) ($p = 0,0330$), mit einem OR von 0,274 (95%-KI: [0,044; 1,698]) und einem RR von 0,849 (95%-KI: [0,753; 0,958]) und einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure in der Subgruppe der Patienten mit ASCVD (OR = 1,029; 95%-KI: [0,828; 1,280]; RR = 1,006; 95%-KI: [0,959; 1,055]). Dieser möglichen Effektmodifikation wird aufgrund der erhöhten Unsicherheit einer Subgruppenanalyse keine Relevanz für die Bewertung beigemessen, zumal jegliche UE auch milde und moderate UE umfassen, von denen nicht alle patientenrelevant sind. Bei den weiteren Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise auf relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline.

Bei der Subgruppe maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko ereigneten sich bei Patienten, die die Kriterien dieser Subgruppe erfüllen, jegliche UE mit 75,4 % statistisch signifikant seltener in der Bempedoinsäure-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (96,2 %; $p = 0,0239$), mit einem OR von 0,179 (95%-KI: [0,030; 1,057]) und einem RR von 0,784 (95%-KI: [0,666; 0,922]), während bei Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit jeglicher UE zwischen den Behandlungsgruppen bestand ($p = 0,7801$). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko nicht als relevant eingestuft wird, zumal jegliche UE auch milde und moderate UE umfassen, von denen nicht alle patientenrelevant sind.

In der CLEAR HARMONY ergaben sich in den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **schwere UE** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Bei Patienten ≥ 75 Jahre traten schwere UE statistisch signifikant häufiger in der Bempedoinsäure-Gruppe als in der Placebo-Gruppe auf ($p = 0,0056$), mit einem OR von 2,441 (95%-KI: [1,246; 4,782]) und einem RR von 2,149 (95%-KI: [1,184; 3,898]). Bei Patienten < 75 Jahre zeigte sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure (OR = 1,141; 95%-KI: [0,822; 1,583]; RR = 1,122; 95%-KI: [0,835; 1,507]; $p = 0,3610$). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) nicht als relevant eingestuft wird, zumal sich in der Analyse nach Alter mit anderen Trennpunkten jeweils kein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation ergab (p -Wert des Interaktionstests $> 0,05$).

In den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **schwerwiegende UE** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich in der CLEAR HARMONY statistisch

signifikante Interaktionen für die Subgruppen Alter I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (ja vs. nein), die auf eine relevante Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale hindeuten. In all diesen Subgruppen waren die Effekte jedoch jeweils gleichgerichtet und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Sie entsprechen daher dem Ergebnis für die Gesamtpopulation.

CLEAR WISDOM

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Hauptkategorien des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Schwerwiegende UE								
Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko								
Ja	17	1 (5,9)	8	3 (37,5)	0,139 [0,011; 1,679]	0,205 [0,026; 1,650]	-0,298 [-0,663; 0,067]	0,0992
Nein	505	105 (20,8)	249	45 (18,1)	1,156 [0,782; 1,708]	1,113 [0,817; 1,516]	0,023 [-0,036; 0,082]	0,4454
UE, die zum Behandlungsabbruch führten								
Diabetes-Vorgeschichte								
Ja	155	14 (9,0)	81	11 (13,6)	0,620 [0,262; 1,466]	0,649 [0,304; 1,386]	-0,046 [-0,133; 0,042]	0,2807
Nein	367	43 (11,7)	176	11 (6,3)	1,917 [0,952; 3,862]	1,785 [0,938; 3,396]	0,056 [0,007; 0,104]	0,0436
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								
Es werden nur UE angegeben, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war.								

In der CLEAR WISDOM ergaben sich in den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **schwerwiegende UE** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (ja vs. nein). Weder in der Subgruppe der Patienten mit maximaler LMT und hohem kardiovaskulärem Risiko noch der Subgruppe, die diese Kriterien nicht erfüllen, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird diesem Subgruppeneffekt keine Relevanz für die Bewertung beigemessen.

In den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **UE, die zum Behandlungsabbruch führten**, des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes-Vorgeschichte (ja vs. nein). Weder in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes-Vorgeschichte noch in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes-Vorgeschichte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird diesem Subgruppeneffekt keine Relevanz für die Bewertung beigemessen

Meta-Analyse

Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

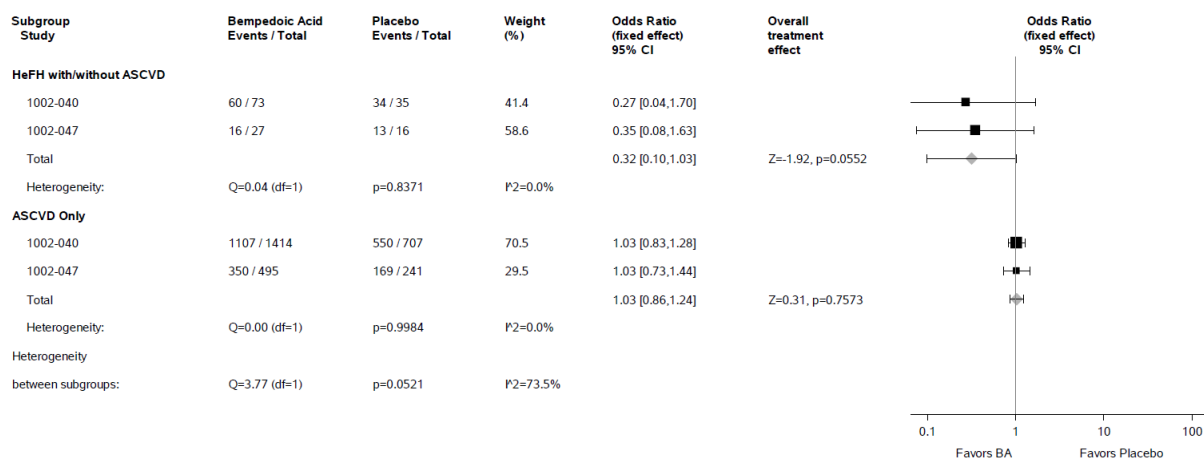


Abbildung 4-296: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline“ (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

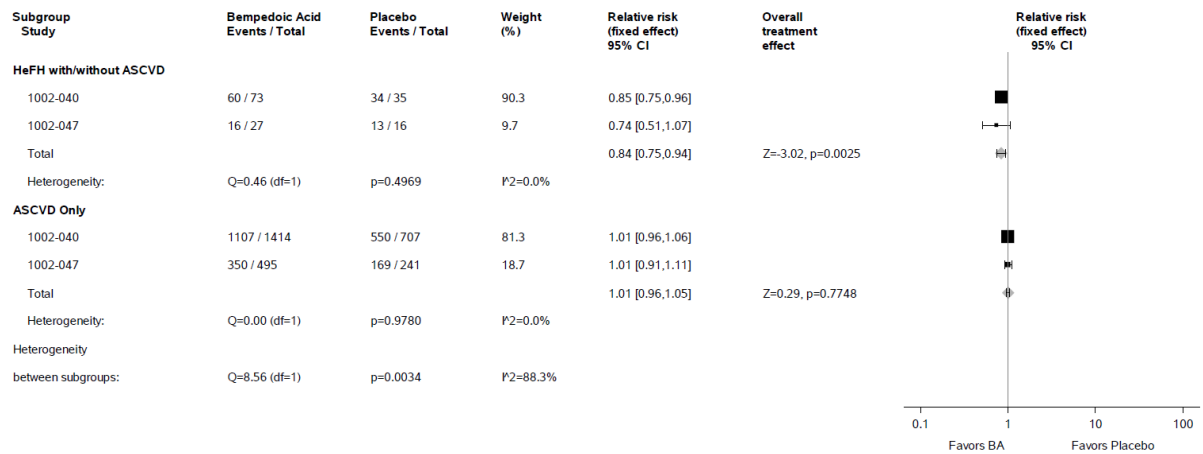


Abbildung 4-297: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline“ (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

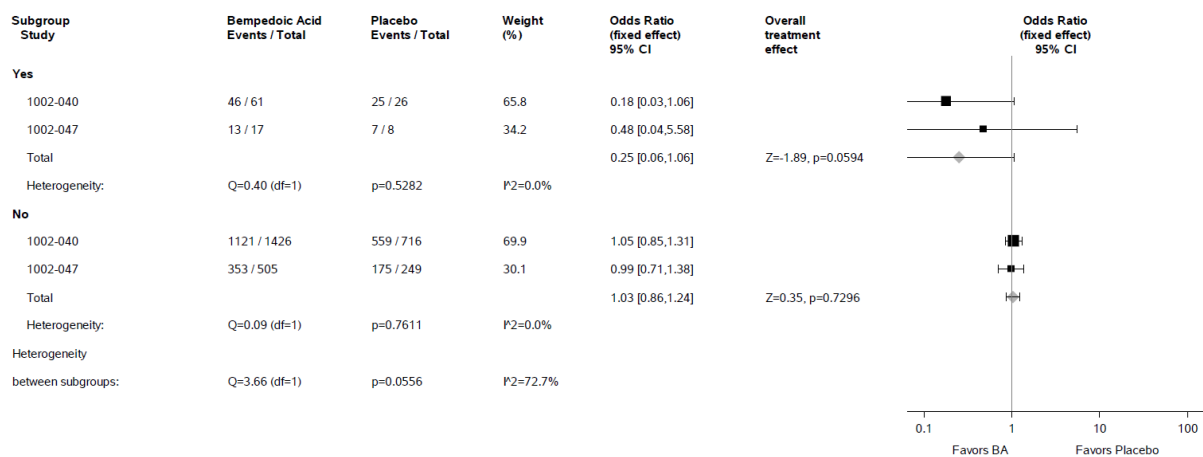


Abbildung 4-298: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

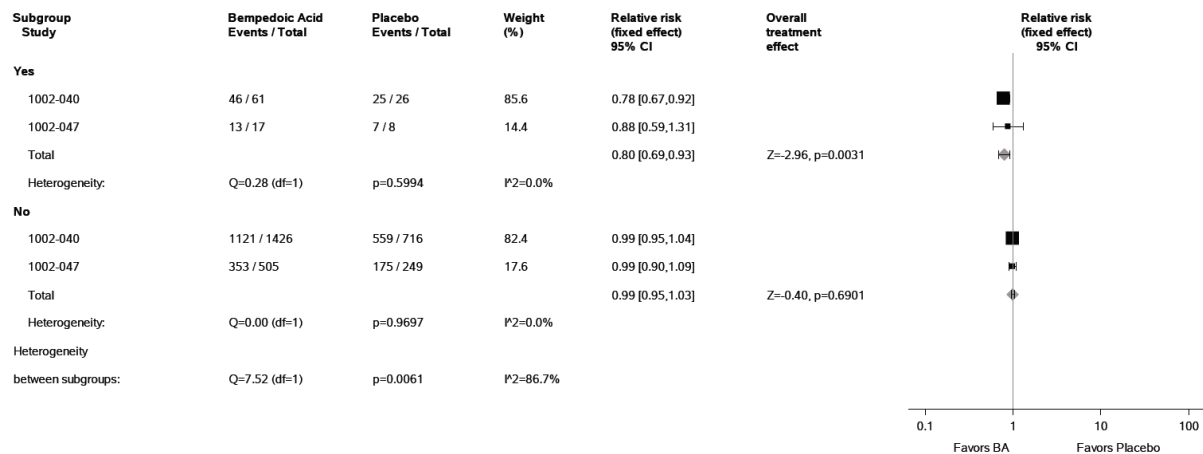


Abbildung 4-299: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie jegliche unerwünschte Ereignisse des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie jegliche UE des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) und maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (ja vs. nein).

In der Subgruppe kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline zeigte sich bezüglich der Häufigkeit jeglicher UE bei Patienten mit HeFH [mit/ohne ASCVD] ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe ($p = 0,0025$). Das RR beträgt 0,84 (95%-KI: [0,75; 0,94]). Bei Patienten mit nur ASCVD bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,7748$). Das RR beträgt 1,01 (95%-KI: [0,96; 1,05]). Es liegt jeweils keinen Hinweis auf Heterogenität vor. Dieser möglichen Effektmodifikation wird aufgrund der erhöhten Unsicherheit einer Subgruppenanalyse keine Relevanz für die Bewertung beigemessen, zumal jegliche UE auch milde und moderate UE umfassen, von denen nicht alle patientenrelevant sind. Bei den weiteren Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise auf relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline.

In der Subgruppe maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko ergab sich bei Patienten, die die Kriterien dieser Subgruppe erfüllen, bezüglich der Häufigkeit jeglicher UE ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe ($p = 0,0031$). Das RR beträgt 0,80 (95%-KI: [0,69; 0,93]). Bei Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,6901$). Das RR beträgt 0,99 (95%-KI: [0,95; 1,03]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal maximale LMT und hohes

kardiovaskuläres Risiko nicht als relevant eingestuft wird, zumal jegliche UE auch milde und moderate UE umfassen, von denen nicht alle patientenrelevant sind.

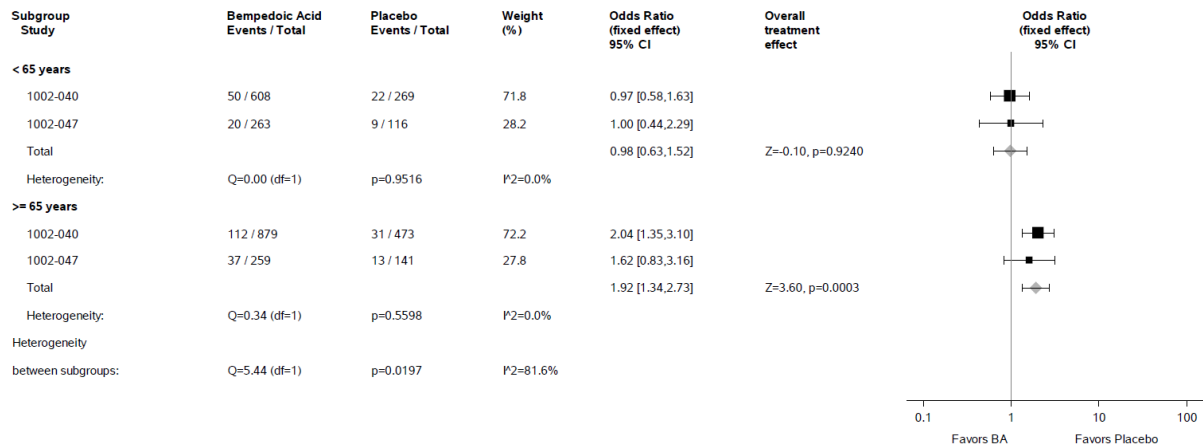


Abbildung 4-300: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

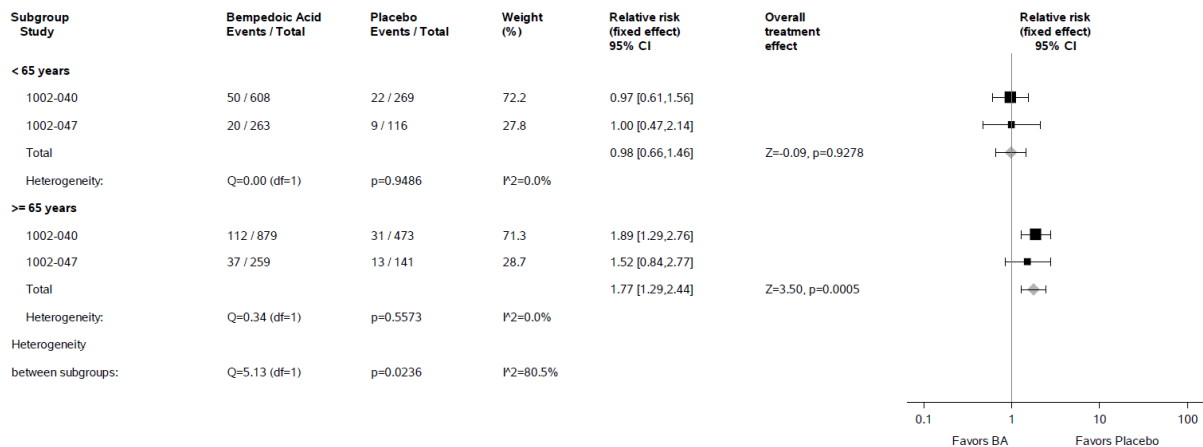


Abbildung 4-301: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

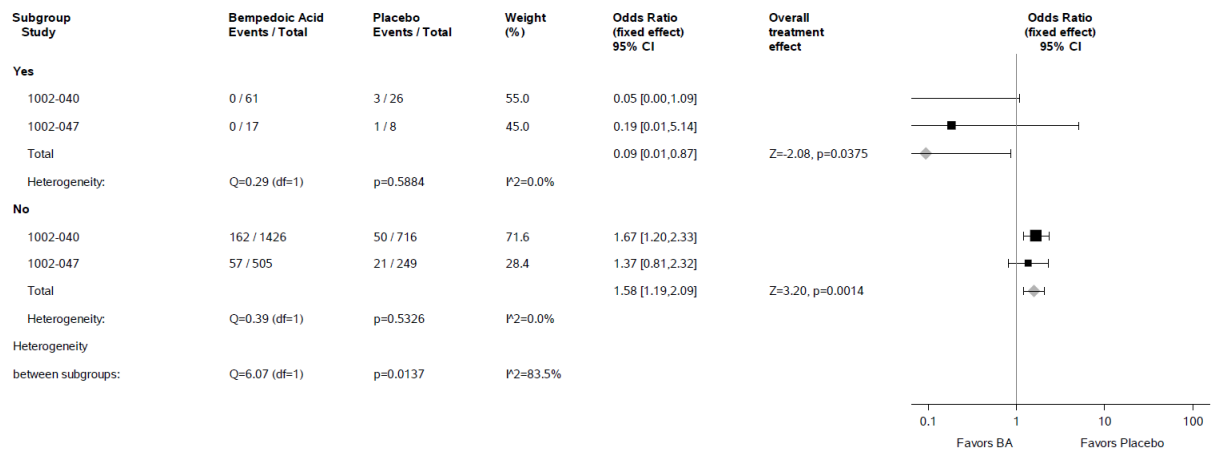


Abbildung 4-302: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

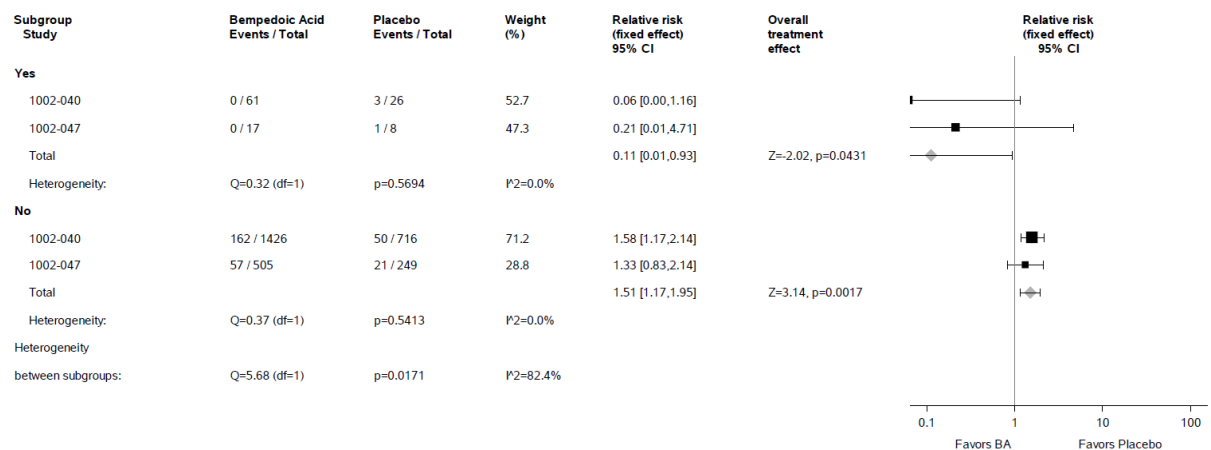


Abbildung 4-303: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko“ (ja vs. nein) für die Hauptkategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, des Endpunktes „Sicherheit – unerwünschte Ereignisse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen zur Hauptkategorie **UE, die zum Behandlungsabbruch führten**, des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko (ja vs. nein).

In der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) bestand bezüglich der Häufigkeit von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, bei Patienten < 65 Jahre ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure mit einem RR von 0,98 (95%-KI: [0,66; 1,46]; p = 0,9278). Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Bempedoinsäure (p = 0,0005). Das RR beträgt 1,77 (95%-KI: [1,29; 2,44]). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor. Eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) wird nicht als relevant eingestuft, zumal sich in der Analyse nach Alter mit anderen Trennpunkten jeweils kein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation ergab (p-Wert des Interaktionstests > 0,05).

In der Subgruppe maximale LMT und hohes kardiovaskuläres Risiko zeigte sich bei Patienten, die die Kriterien dieser Subgruppe erfüllen, bezüglich der Häufigkeit von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (p = 0,0431). Das RR beträgt 0,11 (95%-KI: [0,01; 0,93]). Bei Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, bestand hingegen ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure (p = 0,0017). Das RR beträgt 1,51 (95%-KI: [1,17; 1,95]). Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität (p > 0,05). Da in der Subgruppe der Patienten mit maximaler LMT und hohem kardiovaskulären Risiko nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind, wird eine mögliche Effektmodifikation als nicht relevant eingestuft.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sowie die Meta-Analyse beider Studien für folgende Operationalisierungen des Endpunktes „Sicherheit“ dargestellt:

- Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Es werden dabei nur dann Ergebnisse der Subgruppenanalysen berichtet, wenn die Häufigkeit des jeweiligen UE in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war ($p < 0,05$).

Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm)

CLEAR HARMONY

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – SOC gesamt								
Alter I								
< 65 Jahre	608	15 (2,5)	269	0	3,217 [0,693; 14,937]	3,041 [0,683; 13,534]	0,025 [0,012; 0,037]	0,0092
≥ 65 Jahre	879	26 (3,0)	473	7 (1,5)	1,983 [0,836; 4,703]	1,929 [0,830; 4,481]	0,015 [-0,001; 0,031]	0,0891
Alter III								
< 65 Jahre	608	15 (2,5)	269	0	3,217 [0,693; 14,937]	3,041 [0,683; 13,534]	0,025 [0,012; 0,037]	0,0092
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	626	22 (3,5)	335	4 (1,2)	2,471 [0,815; 7,495]	2,403 [0,809; 7,141]	0,023 [0,004; 0,041]	0,0369
≥ 75 Jahre	253	4 (1,6)	138	3 (2,2)	0,617 [0,123; 3,092]	0,606 [0,152; 2,425]	-0,008 [-0,036; 0,020]	0,5560
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Erbrechen (PT)								
Ethnie								
Weiß	1422	21 (1,5)	716	1 (0,1)	6,840 [1,292; 36,203]	6,745 [1,282; 35,497]	0,013 [0,007; 0,020]	0,0038

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Nicht weiß	65	0	26	1 (3,8)	0,114 [0,004; 3,011]	0,127 [0,006; 2,933]	-0,040 [-0,115; 0,035]	0,0973
Geografische Region								
Nordamerika	507	5 (1,0)	259	2 (0,8)	1,104 [0,234; 5,205]	1,100 [0,238; 5,089]	0,003 [-0,011; 0,016]	0,7245
Europa	980	16 (1,6)	483	0	8,483 [1,125; 63,990]	8,347 [1,113; 62,574]	0,016 [0,008; 0,024]	0,0046
Erkrankungen des Nervensystems – Synkope (PT)								
Geschlecht								
Männlich	1099	8 (0,7)	529	3 (0,6)	1,106 [0,262; 4,679]	1,104 [0,263; 4,633]	0,002 [-0,007; 0,010]	0,7138
Weiblich	388	0	213	7 (3,3)	0,067 [0,008; 0,544]	0,070 [0,009; 0,557]	-0,033 [-0,057; -0,009]	0,0003
Alter I								
< 65 Jahre	608	0	269	5 (1,9)	0,073 [0,009; 0,614]	0,075 [0,009; 0,622]	-0,019 [-0,035; -0,002]	0,0008
≥ 65 Jahre	879	8 (0,9)	473	5 (1,1)	0,824 [0,249; 2,732]	0,826 [0,252; 2,707]	-0,001 [-0,013; 0,010]	0,7876
Alter II								
< 75 Jahre	1234	3 (0,2)	604	8 (1,3)	0,197 [0,050; 0,781]	0,199 [0,051; 0,784]	-0,011 [-0,020; -0,001]	0,0047
≥ 75 Jahre	253	5 (2,0)	138	2 (1,4)	1,309 [0,232; 7,399]	1,302 [0,237; 7,172]	0,005 [-0,021; 0,032]	0,7051
Alter III								
< 65 Jahre	608	0	269	5 (1,9)	0,073 [0,009; 0,614]	0,075 [0,009; 0,622]	-0,019 [-0,035; -0,002]	0,0008
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	626	3 (0,5)	335	3 (0,9)	0,526 [0,096; 2,886]	0,528 [0,097; 2,867]	-0,004 [-0,016; 0,007]	0,4256
≥ 75 Jahre	253	5 (2,0)	138	2 (1,4)	1,309 [0,232; 7,399]	1,302 [0,237; 7,172]	0,005 [-0,021; 0,032]	0,7051

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

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Body-Mass-Index*								
< 25 kg/m ²	207	0	118	4 (3,4)	0,061 [0,003; 1,150]	0,066 [0,004; 1,197]	-0,034 [-0,066; -0,001]	0,0083
25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	648	6 (0,9)	325	3 (0,9)	1,005 [0,250; 4,050]	1,005 [0,253; 3,990]	0,000 [-0,013; 0,013]	0,9939
≥ 30 kg/m ²	630	2 (0,3)	298	3 (1,0)	0,343 [0,064; 1,838]	0,347 [0,066; 1,831]	-0,007 [-0,019; 0,005]	0,1745
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Osteoarthritis (PT)								
Alter II								
< 75 Jahre	1234	27 (2,2)	604	14 (2,3)	0,923 [0,475; 1,793]	0,923 [0,483; 1,766]	-0,001 [-0,016; 0,013]	0,8580
≥ 75 Jahre	253	3 (1,2)	138	12 (8,7)	0,165 [0,043; 0,633]	0,203 [0,058; 0,711]	-0,077 [-0,125; -0,028]	0,0002
Alter III								
< 65 Jahre	608	6 (1,0)	269	3 (1,1)	0,689 [0,167; 2,841]	0,682 [0,173; 2,685]	-0,001 [-0,016; 0,013]	0,8421
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	626	21 (3,4)	335	11 (3,3)	0,996 [0,477; 2,082]	0,997 [0,490; 2,030]	0,001 [-0,023; 0,025]	0,9507
≥ 75 Jahre	253	3 (1,2)	138	12 (8,7)	0,165 [0,043; 0,633]	0,203 [0,058; 0,711]	-0,077 [-0,125; -0,028]	0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gicht (PT)								
Diabetes-Vorgeschichte								
Ja	425	4 (0,9)	212	2 (0,9)	0,985 [0,179; 5,424]	0,985 [0,182; 5,335]	0,000 [-0,016; 0,016]	0,9871
Nein	1062	14 (1,3)	530	0	7,631 [1,004; 57,993]	7,530 [0,996; 56,906]	0,013 [0,006; 0,020]	0,0075
Untersuchungen – Aspartataminotransferase erhöht (PT)								
Statin-Dosis zu Baseline								
Niedrig	100	2 (2,0)	48	0	2,486 [0,117; 52,874]	2,447 [0,120; 49,929]	0,020 [-0,007; 0,048]	0,3235

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Moderat	645	14 (2,2)	324	0	6,686 [0,823; 54,340]	6,165 [0,799; 47,545]	0,022 [0,011; 0,033]	0,0073
Hoch	742	6 (0,8)	370	3 (0,8)	1,003 [0,249; 4,034]	1,003 [0,252; 3,986]	0,000 [-0,011; 0,011]	0,9968
LDL-C-Kategorie zu Baseline								
< 100 mg/dl	825	8 (1,0)	427	3 (0,7)	1,024 [0,268; 3,906]	1,020 [0,271; 3,838]	0,003 [-0,008; 0,013]	0,6417
≥ 100 mg/dl	662	14 (2,1)	315	0	3,945 [0,698; 22,305]	3,729 [0,687; 20,236]	0,021 [0,010; 0,032]	0,0096
<p>ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.</p> <p>¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.</p> <p>² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.</p> <p>³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>* 3 Patienten mit fehlendem Wert.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).</p> <p>Angegeben sind nur diejenigen UE nach MedDRA- SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>Es werden nur UE angegeben, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war.</p>								

In der Studie CLEAR HARMONY zeigten die Subgruppenanalysen zu jeglichen UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ zumeist keine Effektmodifikationen, die als relevant einzustufen sind. In vielen Fällen bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet. Teilweise ereigneten sich insgesamt nur wenige Ereignisse, sodass die Aussagekraft der Analyse limitiert ist. Insgesamt lassen sich keine deutlichen Tendenzen ableiten, da keine Effektmodifikatoren identifiziert wurden, die zahlreiche UE nach MedDRA-SOC und -PT beeinflussen, sodass Effekte möglicherweise als zufällig anzusehen sind.

In den Subgruppenanalysen zu UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Alter III (< 65 Jahre vs.

≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Die Subgruppenanalysen nach Alter I und Alter III zeigen in den entsprechenden Subgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95%-KI des RR jeweils den Wert von 1 überdeckt. Außerdem sind die Effekte gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter I und Alter III jeweils nicht als relevant eingestuft wird.

In den Subgruppenanalysen zu UE der MedDRA-PT **Erbrechen** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Ethnie (weiß vs. nicht weiß) und geografische Region (Nordamerika vs. Europa). Die Subgruppenanalyse nach Ethnie wird als nicht relevant eingestuft, da in der Subgruppe nicht-weißer Patienten nur ein Ereignis auftrat. Die Subgruppenanalyse nach geografischer Region ergab bei Patienten in Europa einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Bempedoinsäure (p = 0,0046), mit einem OR von 8,483 (95%-KI: [1,125; 63,990]) und einem RR von 8,347 (95%-KI: [1,113; 62,574]), während bei Patienten in Nordamerika kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (p = 0,7245). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region nicht als relevant eingestuft wird.

In den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Synkope** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und BMI (< 25 kg/m² vs. 25 kg/m² bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²). Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab bei männlichen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,7138), während sich bei weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo zeigte (p = 0,0003), mit einem OR von 0,067 (95%-KI: [0,008; 0,544]) und einem RR von 0,070 (95%-KI: [0,009; 0,557]). Die drei Subgruppenanalysen nach Alter zeigten jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo in der jeweils jüngsten Alterssubgruppe (Alter I – Subgruppe < 65 Jahre: OR 0,073 95%-KI: [0,009; 0,614]; RR 0,075 95%-KI: [0,009; 0,622]; p = 0,0008. Alter II – Subgruppe < 75 Jahre: OR 0,197 95%-KI: [0,050; 0,781]; RR 0,199 95%-KI: [0,051; 0,784]; p = 0,0047. Alter III – Subgruppe < 65 Jahre: OR 0,073 95%-KI: [0,009; 0,614]; RR 0,075 95%-KI: [0,009; 0,622]; p = 0,0008), während in den älteren Alterssubgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. UE des MedDRA-PT Synkope mit jeglichem Schweregrad traten in der Gesamtpopulation der CLEAR HARMONY bei 8 Patienten der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 10 Patienten der Placebo-Gruppe auf. Schwere Synkope erlitten 1 Patient der Bempedoinsäure-Gruppe und 2 Patienten der Placebo-Gruppe, schwerwiegende Synkope ereignete sich in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils 3 Patienten. Aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahl und dem überwiegend milden bis moderaten Schweregrad der Synkope werden mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Alter

nicht als relevant eingestuft. Da die Subgruppenanalyse nach BMI jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den entsprechenden Subgruppen ergab, wird eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal BMI ebenfalls nicht als relevant eingestuft.

In den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Osteoarthrose** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre und Alter III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Die Subgruppenanalyse nach Alter II ergab bei Patienten < 75 Jahre keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,8580$), während bei Patienten ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo bestand (OR 0,165 95%-KI: [0,043; 0,633]; RR 0,203 95%-KI: [0,058; 0,711]; $p = 0,0002$). Die Subgruppenanalyse nach Alter III zeigte bei Patienten < 65 Jahre und bei Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patienten ≥ 75 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (OR 0,165 95%-KI: [0,043; 0,633]; RR 0,203 95%-KI: [0,058; 0,711]; $p = 0,0002$). Die Effekte sind in beiden Subgruppenanalysen zumeist gleichgerichtet, sodass mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter II und Alter III nicht als relevant eingestuft werden.

In den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Gicht** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes-Vorgeschichte (ja vs. nein). Die Subgruppenanalyse nach Diabetes-Vorgeschichte zeigt in beiden Subgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes-Vorgeschichte nicht als relevant eingestuft wird.

In den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Aspartataminotransferase erhöht** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Statin-Dosis zu Baseline (niedrig vs. moderat vs. hoch) und LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl). Die Subgruppenanalysen nach Statin-Dosis zu Baseline und nach LDL-C-Kategorie zu Baseline zeigen in den entsprechenden Subgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Statin-Dosis zu Baseline und LDL-C-Kategorie zu Baseline jeweils nicht als relevant eingestuft wird.

CLEAR WISDOM

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 für den Endpunkt „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ (beinhaltet auch mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) aus der RCT CLEAR WISDOM mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion (PT)								
Geografische Region								
Nordamerika	155	12 (7,7)	72	0	4,301 [0,743; 24,911]	3,908 [0,721; 21,187]	0,078 [0,036; 0,120]	0,0155
Europa	367	14 (3,8)	185	5 (2,7)	1,439 [0,525; 3,941]	1,426 [0,548; 3,709]	0,012 [-0,018; 0,043]	0,4591
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – SOC gesamt								
LDL-C-Kategorie zu Baseline								
< 100 mg/dl	170	38 (22,4)	77	5 (6,5)	4,162 [1,556; 11,131]	3,363 [1,385; 8,165]	0,159 [0,075; 0,242]	0,0023
≥ 100 mg/dl	352	71 (20,2)	180	29 (16,1)	1,309 [0,809; 2,117]	1,240 [0,834; 1,846]	0,041 [-0,027; 0,109]	0,2557
Diabetes-Vorgeschichte								
Ja	155	32 (20,6)	81	5 (6,2)	3,852 [1,427; 10,398]	3,231 [1,304; 8,005]	0,144 [0,062; 0,227]	0,0038
Nein	367	77 (21,0)	176	29 (16,5)	1,361 [0,845; 2,193]	1,270 [0,859; 1,877]	0,047 [-0,022; 0,116]	0,1974
ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis.								
¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.								
² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.								
³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.								
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis).								
Angabe sind nur diejenigen UE nach MedDRA- SOC und -PT, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.								
Es werden nur UE angegeben, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war.								

In der Studie CLEAR WISDOM ergaben sich in den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Harnwegsinfektion** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region (Nordamerika vs. Europa). In der Subgruppe geografische Region bestand in beiden Subgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region nicht als relevant eingestuft wird.

In den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl) und Diabetes-Vorgeschichte (ja vs. nein). Die Subgruppenanalyse nach LDL-C-Kategorie zu Baseline ergab bei Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl einen statistisch signifikanten Nachteil der Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (OR 4,162 95%-KI: [1,556; 11,131]; RR 3,363 95%-KI: [1,385; 8,165]; $p = 0,0023$). Bei Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2557$). Die Subgruppenanalyse nach Diabetes-Vorgeschichte zeigte bei Patienten mit Diabetes-Vorgeschichte einen statistisch signifikanten Nachteil der Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (OR 3,852 95%-KI: [1,427; 10,398]; RR 3,231 95%-KI: [1,304; 8,005]; $p = 0,0038$). Bei Patienten ohne Diabetes-Vorgeschichte bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,1974$). Da in beiden Subgruppenanalysen die Effekte in den entsprechenden Subgruppen jeweils gleichgerichtet sind, wird eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale LDL-C-Kategorie zu Baseline und Diabetes-Vorgeschichte jeweils nicht als relevant eingestuft.

Meta-Analyse

Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

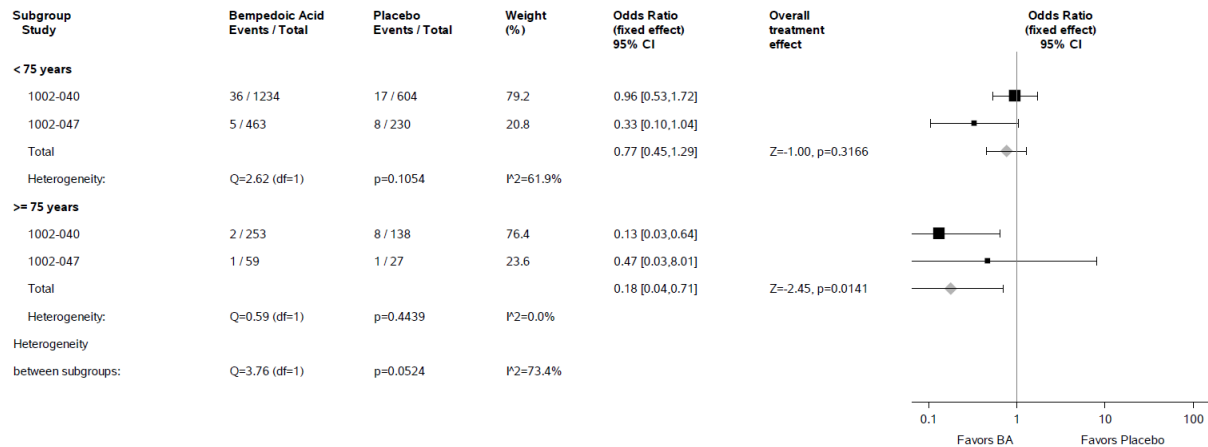


Abbildung 4-304: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-PT „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

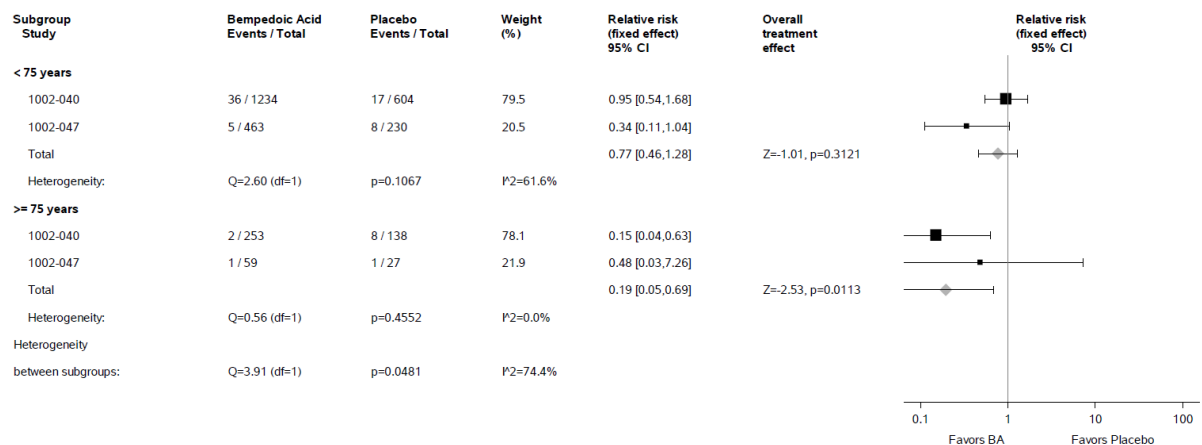


Abbildung 4-305: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-PT „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ermüdung“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

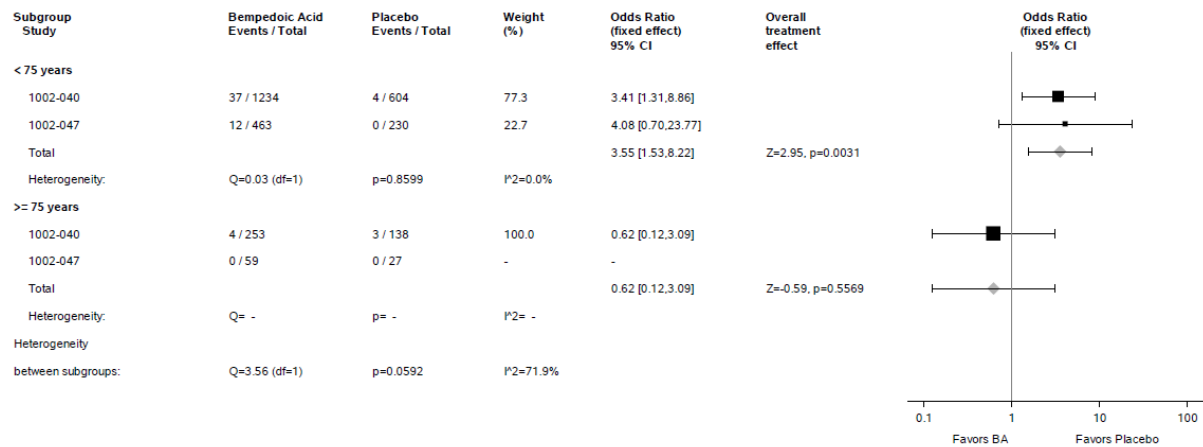


Abbildung 4-306: Meta-Analyse der OR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

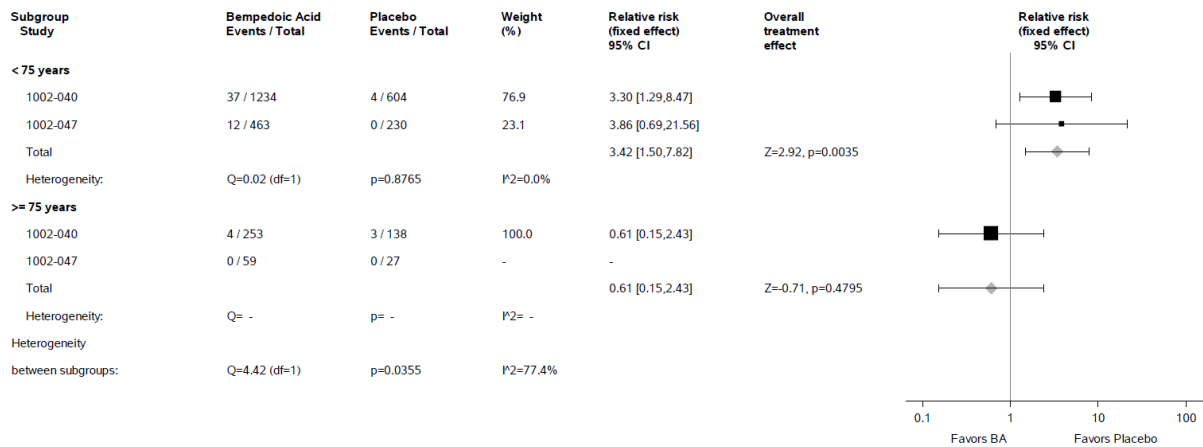


Abbildung 4-307: Meta-Analyse des RR der Subgruppe „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für das UE nach MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen zu UE des MedDRA-PT **Ermüdung** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte bei Patienten < 75 Jahre keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,3121). Bei Patienten ≥ 75 Jahre bestand ein statistisch signifikanter Vorteil in der Bempedoinsäure-

Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (RR 0,19 95%-KI: [0,05; 0,69]; $p = 0,0113$). Es gibt jeweils keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$). Die Effekte sind gleichgerichtet, sodass eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter nicht als relevant eingestuft wird, zumal sich in der Analyse nach Alter mit anderen Trennpunkten jeweils kein Hinweis auf mögliche Effektmodifikation ergab (p -Wert des Interaktionstests $> 0,05$).

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen zu UE der MedDRA-SOC **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** des Endpunktes „Sicherheit – Jegliche UE nach MedDRA-SOC und PT, aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte bei Patienten < 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zuungunsten der Bempedoinsäure ($p = 0,0035$). Das RR beträgt 3,42 (95%-KI: [1,50; 7,82]). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. Bei Patienten ≥ 75 Jahre bestand hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,4795$). Die Heterogenität ist nicht bewertbar, da UE der MedDRA-SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ nur in der CLEAR HARMONY bei Patienten ≥ 75 Jahre auftraten. Aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahl bei Patienten ≥ 75 Jahre besteht eine erhöhte Unsicherheit, sodass der möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter keine Relevanz für die Bewertung beigemessen wird.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

CLEAR HARMONY

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions- p -Wert $< 0,05$ für den Endpunkt „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus der RCT CLEAR HARMONY mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95%-KI]	RR ¹ [95%-KI]	ARR ² [95%-KI]	p-Wert ³
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI) – gesamt								
Geschlecht								
Männlich	1099	41 (3,7)	529	25 (4,7)	0,776 [0,468; 1,287]	0,785 [0,484; 1,271]	-0,010 [-0,031; 0,011]	0,3422
Weiblich	388	8 (2,1)	213	15 (7,0)	0,280 [0,116; 0,672]	0,296 [0,128; 0,686]	-0,050 [-0,087; -0,012]	0,0025

Subgruppe	Bempedoinsäure		Placebo		Bempedoinsäure vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR ¹ [95-%-KI]	RR ¹ [95-%-KI]	ARR ² [95-%-KI]	p-Wert ³
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) (UESI) – nicht schwer								
Geschlecht								
Männlich	1099	41 (3,7)	529	23 (4,3)	0,842 [0,501; 1,416]	0,842 [0,501; 1,416]	-0,006 [-0,027; 0,014]	0,5491
Weiblich	388	8 (2,1)	213	15 (7,0)	0,280 [0,116; 0,672]	0,296 [0,128; 0,686]	-0,050 [-0,087; -0,012]	0,0025

ARR, Absolute Risikoreduktion; ASCVD, Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH, Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OR, Odds Ratio; PT, bevorzugter Begriff; RR, Relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis, UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

¹ Geschätzt nach der Logit-Methode mit Nullzellenkorrektur.

² ARR = Absolutes Risiko Bempedoinsäure – absolutes Risiko Placebo.

³ Zweiseitiger p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Randomisierungsstrata (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD; niedrige oder moderate Statin-Dosis vs. hohe Statin-Dosis). Nicht-schwere UESI umfassen Patienten, deren maximale Schwere des UESI mild oder moderat ist.

Es werden nur UESI angegeben, deren Häufigkeit in der Gesamtpopulation zwischen beiden Behandlungsgruppen gemäß des zweiseitigen p-Werts des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statistisch signifikant verschieden war.

In der Studie CLEAR HARMONY ergaben sich in den Subgruppenanalysen für das UESI **Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – gesamt** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich). Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte bei männlichen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,3422). Bei weiblichen Patienten bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (OR 0,280 95-%-KI: [0,116; 0,672]; RR 0,296 95-%-KI: [0,128; 0,686]; p = 0,0025). Da die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, wird eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht als relevant eingestuft.

In den Subgruppenanalysen für das UESI **Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)** mit dem Schweregrad **nicht-schwer** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ ergaben sich Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich). Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte bei männlichen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,5491). Bei weiblichen Patienten bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für die Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (OR 0,280 95-%-KI: [0,116; 0,672]; RR 0,296 95-%-KI: [0,128; 0,686]; p = 0,0025). Da die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, wird eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht als relevant eingestuft.

CLEAR WISDOM

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise auf potentielle Effektmodifikationen

Meta-Analyse

Da das relative Risiko (RR) als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden im Folgenden die Ergebnisse der Odds Ratio (OR) und des RR dargestellt, aber nur die Ergebnisse des RR beschrieben.

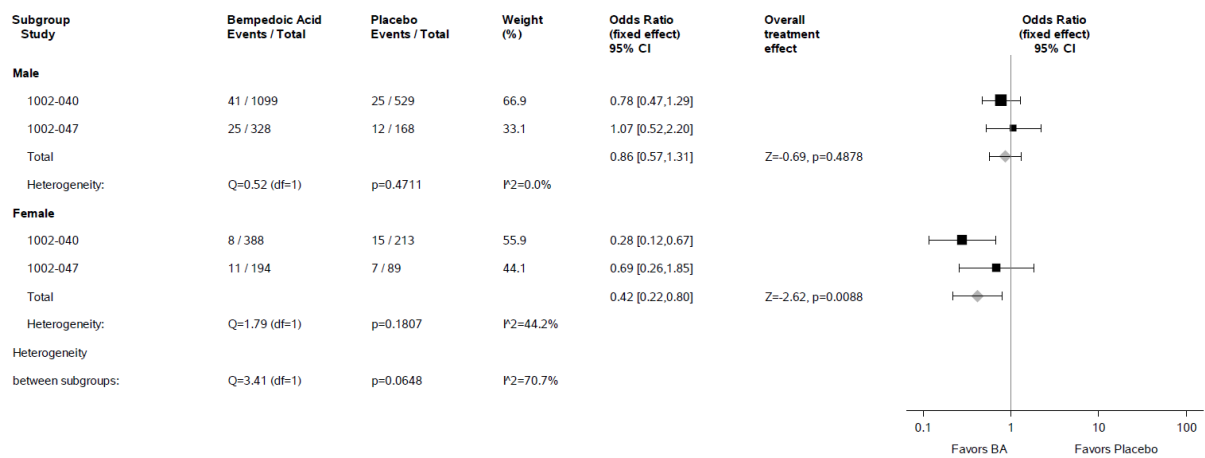


Abbildung 4-308: Meta-Analyse der OR der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

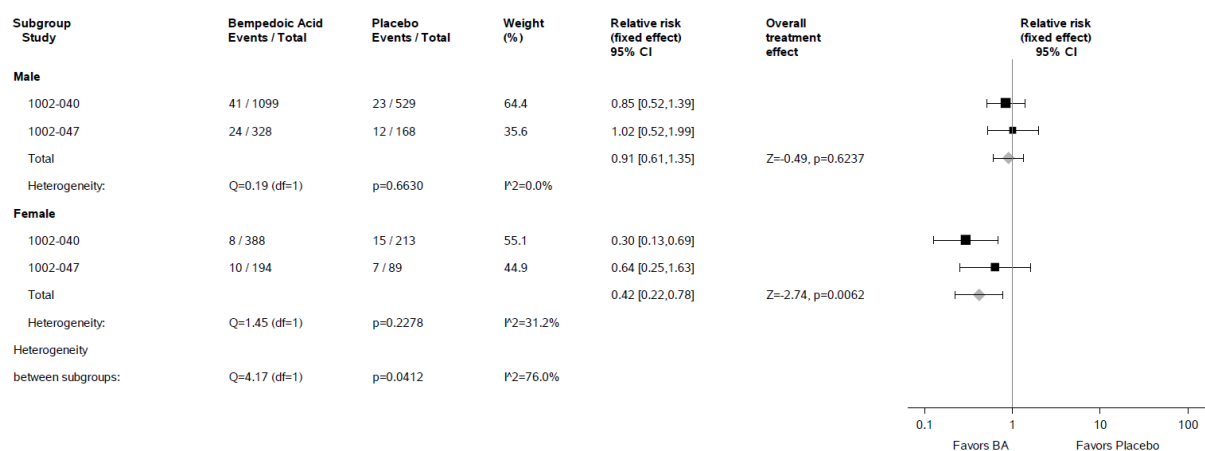


Abbildung 4-309: Meta-Analyse des RR der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) für das UESI „Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer“ des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ aus den RCT CLEAR HARMONY (1002-040) und CLEAR WISDOM (1002-047); Bempedoinsäure versus Placebo; stratifizierte Effektmaße, Modell mit festen Effekten; Datenbasis: Sicherheitspopulation.

In der Meta-Analyse ergaben sich in den Subgruppenanalysen für das UESI **Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) – nicht-schwer** des Endpunktes „Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)“ Hinweise auf eine potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich). Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte bei männlichen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,6237$). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor. Bei weiblichen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Bempedoinsäure-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0062$). Das RR beträgt 0,42 (95%-KI: [0,22; 0,78]). Es gibt keinen Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ($p < 0,05$). Da die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, wird eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht als relevant eingestuft.

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 4-86: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Quellen
CLEAR HARMONY (1002-040)	Publikationen (Ray <i>et al.</i> 2019) Klinischer Studienbericht (Esperion Therapeutics Inc. 2018a) Studienregistereinträge (clinicaltrials.gov 2016b, EU Clinical Trials Register 2016, WHO-ICTRP 2016b)
CLEAR WISDOM (1002-047)	Publikationen (Goldberg <i>et al.</i> 2019) Klinischer Studienbericht (Esperion Therapeutics Inc. 2019) Studienregistereinträge (clinicaltrials.gov 2016a, EU Clinical Trials Register 2017, WHO-ICTRP 2016a)
CLEAR SERENITY (1002-046) ergänzend dargestellt	Publikationen (Laufs <i>et al.</i> 2019) Klinischer Studienbericht (Esperion Therapeutics Inc. 2018b) Studienregistereinträge (clinicaltrials.gov 2016c, WHO-ICTRP 2016c)

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 Informationsbeschaffung separat betrachtet. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-87: 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 4-87 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 4-87 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die systematische Literaturrecherche zu Studien für indirekte Vergleiche nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 171 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 40 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-310 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

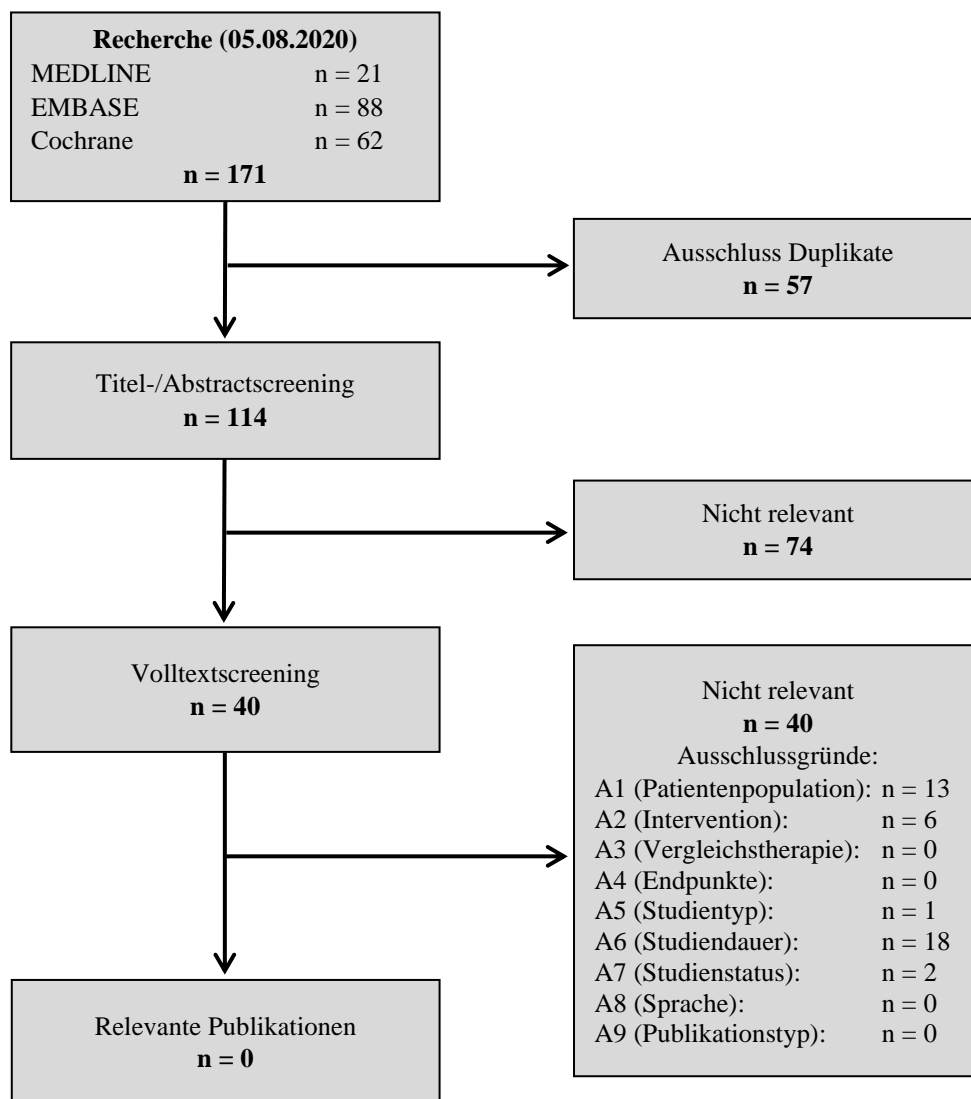


Abbildung 4-310: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zu Studien für indirekte Vergleiche nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
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 4-88 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-88 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken 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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche auf der Internetseite des G-BA zu Studien für indirekte Vergleiche nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-89 bildet 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 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher wird der resultierende Studienpool für indirekte Vergleiche nur für Teilpopulation B dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-90: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche (Teilpopulation B)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Keine						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.2.1.2 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 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine					

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 4-92: 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>
Keine					

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 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Keine	

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Keine						

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 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Keine	

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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-96: 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 4-96 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 4-96 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die systematische Literaturrecherche zu nicht randomisierten vergleichenden Studien nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 356 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 44 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-311 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

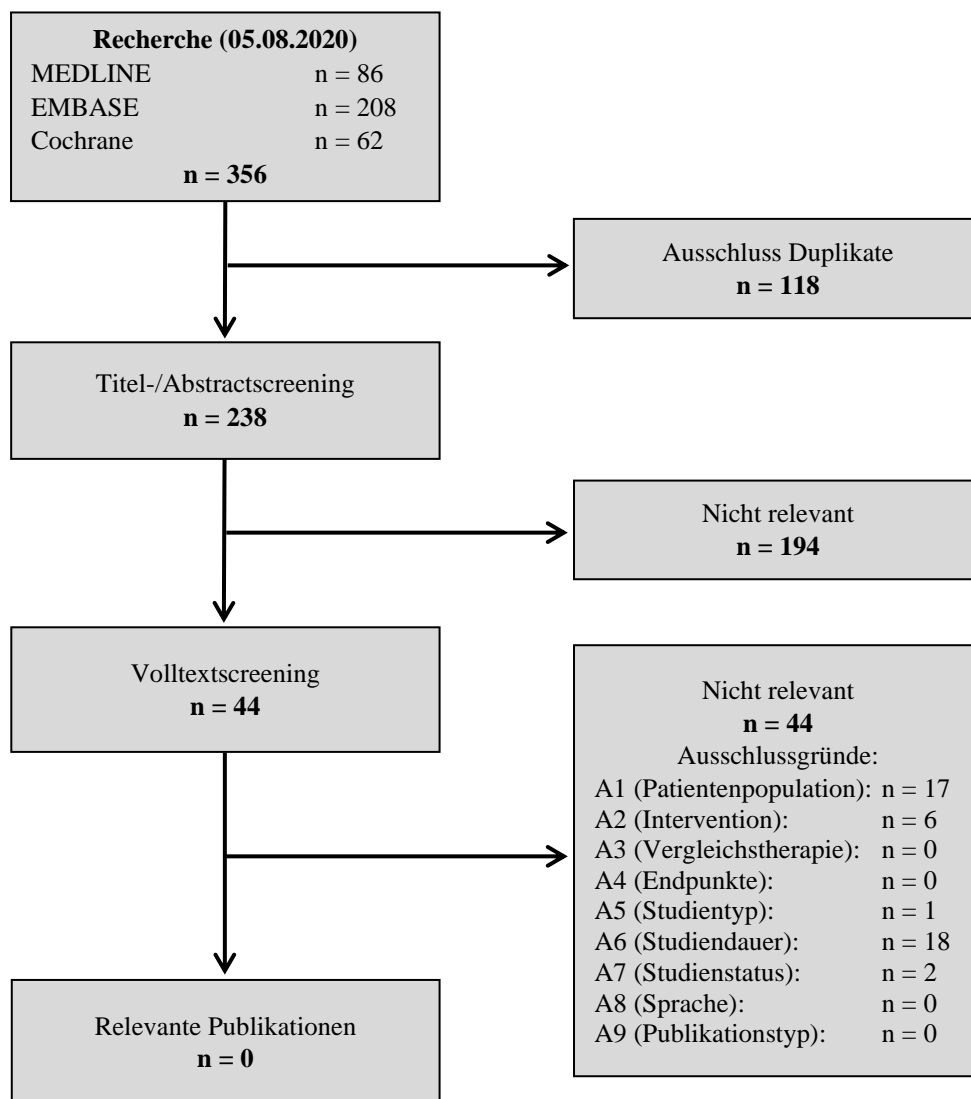


Abbildung 4-311: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (Teilpopulation B)

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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zu nicht randomisierten vergleichenden Studien nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 4-97: 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 ^a)	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 4-97 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-97 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken 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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche auf der Internetseite des G-BA zu nicht randomisierten vergleichenden Studien nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

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

Auf der Webseite des G-BA wurden keine Angaben zu Studien mit Relevanz für die Nutzenbewertung der Bempedoinsäure gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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 4-98 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 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher wird im Folgenden der resultierende Studienpool zu nicht randomisierten vergleichenden Studien nur für Teilpopulation B dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-99: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien (Teilpopulation B)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Keine						

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.2.2 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 4-100: 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		
Keine						

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 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Keine	

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 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-104: 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 4-104 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 4-104 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die systematische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 356 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 44 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-312 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten weitere Unterlagen identifiziert werden.

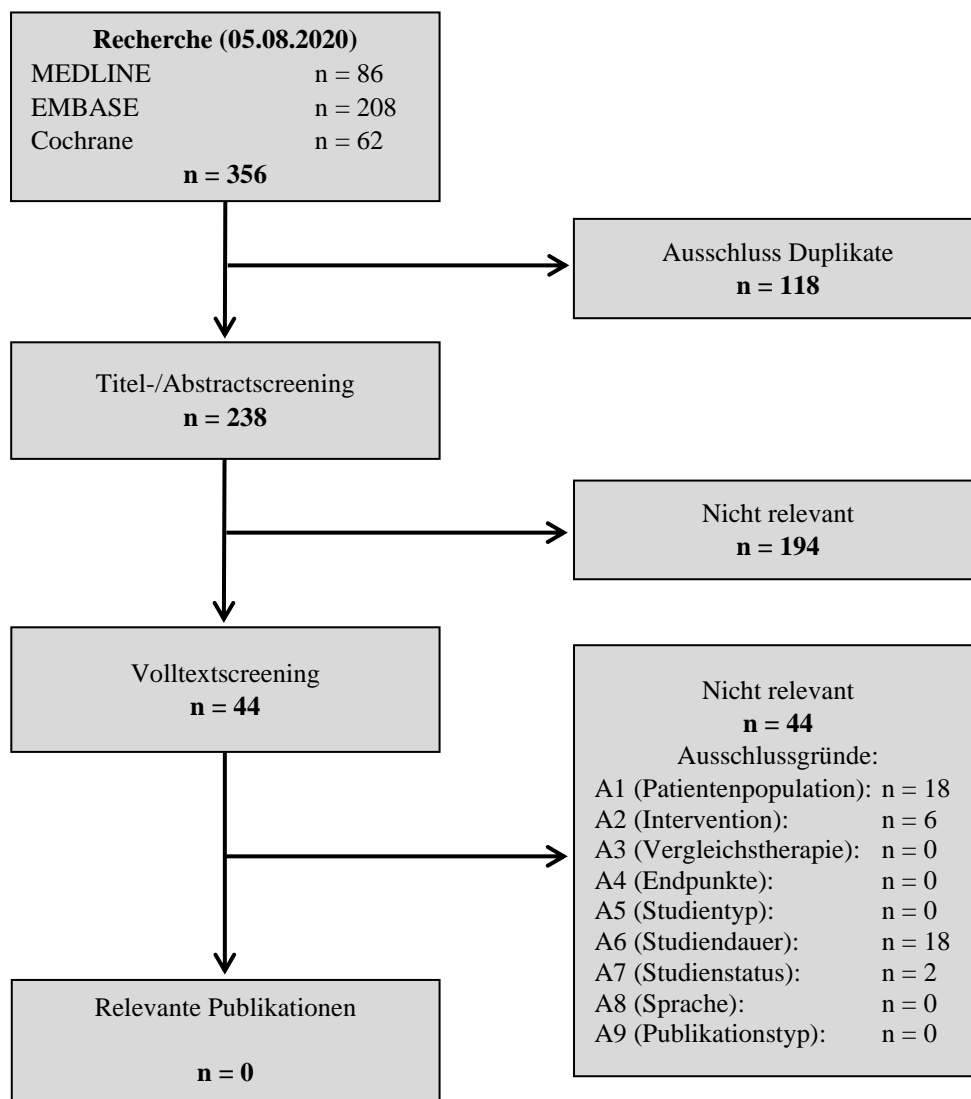


Abbildung 4-312: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Unterlagen (Teilpopulation B)

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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zu weiteren Untersuchungen nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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 4-105: 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 ^a)	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 4-105 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-105 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken 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 4-7) 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher erfolgte die Suche auf der Internetseite des G-BA zu weiteren Untersuchungen nur für Teilpopulation B.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-106: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-106 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 4-106 bildet 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 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. Für Teilpopulation A liegt Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe 4.3.1), daher wird der resultierende Studienpool zu weiteren Untersuchungen nur für Teilpopulation B dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Tabelle 4-107: Studienpool – weitere Unterlagen (Teilpopulation B)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (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 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine					

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 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Keine	

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 Bempedoinsäure 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, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, werden die beiden zulassungsrelevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM herangezogen und für die Ableitung des Zusatznutzens in einer Meta-Analyse zusammengefasst. CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind beides randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien. Sie entsprechen daher jeweils der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde jeweils auf Studien- und Endpunktebene für alle dargestellten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich in keiner der beiden Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F). Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Sie wurden in beiden Studien adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind (siehe 4.3.1.2.1). Die Meta-Analyse, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, entspricht der Evidenzstufe I a (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c).

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie CLEAR SERENITY unter 4.3.1 ergänzend dargestellt. Die Studie CLEAR SERENITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c). Das Verzerrungspotenzial der Studie CLEAR SERENITY 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 CLEAR SERENITY sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Da in der CLEAR SERENITY die Mehrheit der Patienten Bempedoinsäure zur Primärprävention erhielt, erfüllt die Patientenpopulation nicht die Vorgaben der AM-RL Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a). Die dargestellten Ergebnisse der Studie CLEAR SERENITY tragen zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Bempedoinsäure bei, werden aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Teilpopulation B

Für die Beantwortung der Fragestellung der Teilpopulation B zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Bempedoinsäure 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 oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie ist 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*
- *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. Der therapeutische Bedarf ergibt sich zum einen durch die Therapielimitation der Statine aufgrund der „rule of 6%“ (LDL-C-Senkung durch die Start-Dosierung wird mit jeder Dosisverdopplung nur um weitere etwa 6 % verbessert; Konrad *et al.* 2011) und zum anderen durch die patientenindividuellen Nebenwirkungsprofile bzw. Therapie-Toleranzschwellen von Statinen und Ezetimib.

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020).

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 dem Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.02.2020 zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), die für die Beschreibung des Zusatznutzens 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

Die Bewertung des Zusatznutzens der Monosubstanz Bempedoinsäure beruht auf einer Meta-Analyse der zulassungsrelevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM. Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studien zur Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zur bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nach Maßgabe des Arztes, in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien 52 Wochen und erlaubt somit Aussagen über die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit. Die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden mittels Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet der Bempedoinsäure im deutschen Versorgungskontext wider. Die jeweiligen Hintergrund- bzw. begleitenden Therapien, welche die Patienten in den Studien erhielten, entsprechen dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bempedoinsäure ist eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Der Vergleichsarm (Placebo) in den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, denn die Patienten setzten ihre zuvor nach Maßgabe des Arztes festgelegte Therapie mit dem maximal tolerierten Statin fort, entweder allein oder in Kombination mit anderer LMT. Diese Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils anhand der vom Patienten berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt. In beiden Studien konnte der Prüfarzt ab Woche 24 die Therapie entsprechend dem Behandlungsstandard und der lokalen Praxis (außer Simvastatin ≥ 40 mg/Tag und Gemfibrozil) anpassen, wenn das LDL-C einen im Protokoll festgelegten Grenzwert überschritt. Eine zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung erhielten im Placebo-Arm der CLEAR HARMONY 9,6 % der Patienten und im Placebo-Arm der CLEAR WISDOM 9,3 % der Patienten. Damit bildet der Vergleichsarm (Placebo) die zweckmäßige Vergleichstherapie maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ab.

Zur Ableitung des Zusatznutzens der Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Folgenden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM für die Hauptanalysen der einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst und bewertet (siehe Tabelle 4-110).

Tabelle 4-110: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95%-KI]	Zusatz- nutzen ²
Mortalität		
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge		↔
Morbidität		
LDL-C Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	SMD -0,445 95%-KI: [-0,521; -0,368]	↑
Kardiovaskuläre Ereignisse		
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	RR 0,81 95%-KI: [0,43; 1,54]	↔
Kardiovaskulärer Tod	RR 1,17 95%-KI: [0,35; 3,88]	↔
Koronare Revaskularisation	RR 0,72 95%-KI: [0,49; 1,07]	↔
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	RR 0,56 95%-KI: [0,32; 1,00]*	↑
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline ≥ 100 mg/dl</i>	RR 0,32 95%-KI: [0,14; 0,71]	
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline < 100 mg/dl</i>	RR 1,10 95%-KI: [0,43; 2,82]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR 1,07 95%-KI: [0,32; 3,56]	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine Daten verfügbar		↔
Sicherheit		
UE (ergänzend dargestellt)	RR 0,98 95%-KI: [0,94; 1,02]	(↔)
Jegliche UE nach MedDRA-SOC und PT ³		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	RR 0,79 95%-KI: [0,63; 0,98]	↔
<i>Ermüdung (PT)</i>	RR 0,61 95%-KI: [0,39; 0,96]	↔
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</i>	RR 2,81 95%-KI: [1,38; 5,72]	↓
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</i>	RR 0,56 95%-KI: [0,32; 0,96]	↔
<i>Gefäßerkrankungen (SOC)</i>	RR 0,73 95%-KI: [0,56; 0,96]	↔
<i>Gicht (PT)</i>	RR 3,48 95%-KI: [1,22; 9,91]	↓
<i>Harnsäure im Blut erhöht (PT)</i>	RR 3,03 95%-KI: [1,17; 7,84]	↓
Schwere UE	RR 1,21 95%-KI: [0,98; 1,49]	↔
Schwerwiegende UE	RR 1,04 95%-KI: [0,87; 1,24]	↔
UE mit Todesfolge	RR 1,38 95%-KI: [0,47; 4,03]	↔

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95-%-KI]	Zusatz- nutzen ²
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 1,43 95-%-KI: [1,12; 1,84]	↓
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)		
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)	RR 0,71 95-%-KI: [0,51; 0,98]	↔
Gicht ⁴	RR 3,48 95-%-KI: [1,22; 9,91]	↓
Hepatische Ereignisse	RR 1,55 95-%-KI: [0,86; 2,79]	↔
Hypoglykämie	RR 0,72 95-%-KI: [0,44; 1,19]	↔
Kreatinkinase erhöht	RR 1,17 95-%-KI: [0,66; 2,08]	↔
Metabolische Azidose ⁵	RR 1,51 95-%-KI: [0,06; 36,88]	↔
Muskuläre Ereignisse	RR 1,32 95-%-KI: [1,04; 1,66]	↔
Neurokognitive/neurologische Ereignisse	RR 0,79 95-%-KI: [0,34; 1,84]	↔
Renale Ereignisse ⁴	RR 2,21 95-%-KI: [1,22; 4,02]	↓
<p>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.</p> <p>↑, Zusatznutzen; ↔, kein Zusatznutzen; ↓, geringerer Nutzen</p> <p>* Das RR unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,5612 (95-%-KI: [0,3165; 0,9951]).</p> <p>¹ Hintergrundtherapie maximal tolerierte Statine nach Maßgabe des Arztes, ggf. mit zusätzlicher lipidmodifizierender Therapie (Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher)</p> <p>² Die Einstufung wurde entsprechend den Schwellenwerten zur Feststellung des Ausmaßes eines Effektes laut IQWiG-Methodenpapier vorgenommen: Gesamtmortalität sowie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen: Schwellenwert 1,00; nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: 0,90 (IQWiG 2017).</p> <p>³ Dargestellt sind jegliche 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.</p> <p>⁴ Das UESI Gicht wurde in der CLEAR WISDOM separat betrachtet. In der CLEAR HARMONY wurde Gicht als MedDRA-PT Gicht unter dem UESI renale Ereignisse erfasst. Das UESI Gicht wird in der Meta-Analyse separat betrachtet. Die Meta-Analyse des UESI renale Ereignisse erfolgte für beide Studien unter Ausschluss des MedDRA-PT Gicht.</p> <p>⁵ Metabolische Azidose wurde in der Meta-Analyse nicht analysiert, da in der CLEAR WISDOM keine Ereignisse auftraten. Dargestellt sind die Ergebnisse für die CLEAR HARMONY.</p>		

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der UE mit Todesfolge bestimmt. Die Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Damit ist ein Zusatznutzen der Bempedoinsäure in der Domäne Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Im Endpunkt „**LDL-C**“ zeigte sich in der Hauptanalyse, der prozentualen Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline, ein statistisch hochsignifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g von $-0,445$ (95%-KI: $[-0,521; -0,368]$; $p < 0,0001$). Dies bedeutet einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich.

Die ergänzenden Analysen zum Endpunkt „**LDL-C**“ bestätigen den Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure. Zu allen weiteren analysierten Zeitpunkten, Woche 24 und Woche 12, zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bezüglich der prozentualen Änderung gegenüber Baseline, sodass der positive Therapieeffekt durchgängig besteht. Die Analysen des Anteils der Patienten, die einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl erreichten, ergaben zu allen analysierten Zeitpunkten, Woche 52, 24 und 12, ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Bempedoinsäure (Woche 52: RR 2,78; 95%-KI: $[2,23; 3,45]$; $p < 0,0001$).

Im Morbiditätsendpunkt „**kardiovaskuläre Ereignisse**“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in dem Anteil der Patienten mit dem schweren kardiovaskulären Ereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt, mit einem relativen Risiko von 0,56 (95%-KI: $[0,32; 1,00]$; $p = 0,0481$). Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts wird mit Bempedoinsäure beinahe halbiert. Daraus ergibt sich ein Zusatznutzen, der als nicht quantifizierbar eingestuft wird, da die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM nicht daraufhin gepowert waren, signifikante Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zu erfassen; umso bemerkenswerter ist der ermittelte signifikante Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure.

Die Subgruppenanalysen ergaben einen Hinweis auf potentielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „**LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)**“. In der Subgruppe der Patienten mit LDL-C zu Baseline ≥ 100 mg/dl zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure mit einem RR von 0,32 (95%-KI: $[0,14; 0,71]$; $p = 0,0052$), während bei Patienten mit LDL-C zu Baseline < 100 mg/dl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass insbesondere Patienten mit hohem LDL-C zu Baseline (LDL-C ≥ 100 mg/dl) mit Bempedoinsäure einen therapeutisch bedeutsamen Vorteil bezüglich der Vermeidung eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts haben.

In den weiteren analysierten schweren kardiovaskulären Ereignissen (Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, nicht-tödlicher Schlaganfall) ergaben sich jeweils keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure.

In der **Gesamtschau der Domäne Morbidität** zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Bempedoinsäure in der Hauptanalyse des Endpunkts „**LDL-C**“: Bempedoinsäure bewirkt eine verstärkte prozentuale Senkung des LDL-C zu Woche 52 gegenüber Baseline. Die ergänzenden Analysen des Endpunkts „**LDL-C**“ bestätigen die Beständigkeit des positiven Therapieeffektes während dieses Zeitraums. Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen besteht in der Domäne Morbidität bei dem Endpunkt „**kardiovaskuläre Ereignisse**“: Mit Bempedoinsäure

erleidet ein geringerer Anteil der Patienten das schwere kardiovaskuläre Ereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt. Insgesamt wird daher ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden jeweils keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein Zusatznutzen der Bempedoinsäure in der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität kann daher nicht belegt werden.

Sicherheit

In der Domäne Sicherheit zeigten sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure in den Hauptkategorien schwere UE, schwerwiegende UE und UE mit Todesfolge.

In der Hauptkategorie UE, die zum Behandlungsabbruch führten, bestand ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo (RR 1,43; 95%-KI: [1,12; 1,84]; $p = 0,0049$). Sowohl in der CLEAR HARMONY als auch in der CLEAR WISDOM war der Grund für den Behandlungsabbruch bei den mit Bempedoinsäure behandelten Patienten am häufigsten ein UE der MedDRA-SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (CLEAR HARMONY: 2,8 %; CLEAR WISDOM 2,9 %; Tabelle 4-57). Innerhalb dieser MedDRA-SOC waren am häufigsten UE des MedDRA-PT Myalgie der Grund für den Behandlungsabbruch (CLEAR HARMONY: 1,2 %; CLEAR WISDOM 1,0 %; Tabelle 4-57).

Bei der Anwendung der Bempedoinsäure in Kombination mit einem Statin führen pharmakokinetische Wechselwirkungen zu einer erhöhten Plasmakonzentration des Statins. Statine verursachen gelegentlich Myopathie. In der Fachinformation der Monosubstanz Bempedoinsäure (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020) wird entsprechend das potenzielle Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Bempedoinsäure und Statin adressiert. Wenn Bempedoinsäure gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Das potenzielle Risiko einer Myopathie zieht keine Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung im Risikomanagementplan nach sich, sodass UE, die zum Behandlungsabbruch führten und vorrangig auf Myopathie zurückzuführen sind, nicht als nutzeinschränkend bewertet werden.

Jegliche UE unabhängig vom Schweregrad werden ergänzend dargestellt, da sie auch milde und moderate Veränderungen in nicht patientenrelevanten Laborparametern umfassen. Bezüglich jeglicher UE zeigten sich insgesamt keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure.

Bezüglich jeglicher UE nach MedDRA-SOC und -PT ergaben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Bempedoinsäure für UE der MedDRA-SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, UE des zugehörigen MedDRA-PT Ermüdung, UE der MedDRA-SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths und UE der MedDRA-SOC Gefäßerkrankungen. Da das obere Ende des 95%-Konfidenzintervalls des RR jedoch in allen vier Fällen den Schwellenwert für nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen von 0,9 (IQWiG 2017) überschreitet, ist ein Zusatznutzen der Bempedoinsäure in den genannten MedDRA-SOC bzw. -PT nicht belegt.

Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Bempedoinsäure zeigten sich bezüglich jeglicher UE nach MedDRA-SOC und -PT für UE der MedDRA-SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse sowie für UE der MedDRA-PT Gicht und Harnsäure im Blut erhöht.

Die aufgetretenen UE der MedDRA-SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse sind überwiegend von mildem oder moderaten Schweregrad und führten bei keinem Patienten zum Behandlungsabbruch. Kein MedDRA-PT innerhalb dieser MedDRA-SOC trat in CLEAR HARMONY oder CLEAR WISDOM bei 10 oder mehr der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten auf. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse werden in der Fachinformation der Monosubstanz Bempedoinsäure (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020) nicht gesondert adressiert und ziehen keine Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung im Risikomanagementplan nach sich. Daher werden die Ergebnisse zu UE jeglichen Schweregrades der MedDRA-SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse nicht als nutzeinschränkend bewertet.

Die aufgetretenen UE des MedDRA-PT Gicht und Harnsäure im Blut erhöht sind überwiegend bzw. ausschließlich von mildem oder moderatem Schweregrad und hatten in den Studien jeweils nur bei maximal einem Patienten den Behandlungsabbruch zur Folge. In der Fachinformation der Monosubstanz Bempedoinsäure (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020) werden potenzielle Risiken im Zusammenhang mit erhöhter Harnsäure und Gicht adressiert: Bempedoinsäure kann die Harnsäure im Blut aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären Organische-Anionen-Transporters 2 (OAT2) erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern. Bei Patienten mit Gicht-Vorgeschichte bzw. Prädisposition für Gicht kann die Bempedoinsäure zu einer Verschlimmerung von Gicht führen. Die Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2020). Bei Patienten ohne Gicht-Vorgeschichte und ohne erhöhte Harnsäure im Blut tritt unter Bempedoinsäure eine Gicht nicht häufiger auf als unter Placebo (Bays *et al.* 2020). Die potenziellen Risiken einer Hyperurikämie und einer Verschlimmerung der Gicht ziehen keine Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung im Risikomanagementplan nach sich, sodass die Ergebnisse bezüglich der UE Gicht und erhöhter Harnsäure nicht als nutzeinschränkend bewertet werden. Eine Sicherheitsanalyse aller vier zulassungsrelevanten Phase-III-Studien

Die in der Fachinformation adressierten potentiellen Risiken einer Myopathie bei Kombination mit einem Statin sowie erhöhter Harnsäure im Blut und der Verschlimmerung von Gicht spiegeln sich in den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wider. Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Bempedoinsäure für muskuläre Ereignisse, renale Ereignisse und Gicht, aber bei Betrachtung der UESI differenziert nach Schweregrad ergeben sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Bempedoinsäure nur für die entsprechenden UESI vom Schweregrad nicht-schwer. Bei schweren und schwerwiegenden UESI bestehen hingegen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure, sodass statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Bempedoinsäure bezüglich UESI nicht als nutzeinschränkend bewertet werden.

Für das UESI Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure, sowohl insgesamt als auch für den Schweregrad nicht-schwer. Da das obere Ende des 95%-Konfidenzintervalls des RR jeweils den Schwellenwert für nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen von 0,9 (IQWiG 2017) überschreitet, ist ein Zusatznutzen der Bempedoinsäure in dem UESI Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung) nicht belegt.

In den weiteren analysierten UESI (hepatische Ereignisse, Hypoglykämie, Kreatinkinase erhöht, metabolische Azidose, neurokognitive/neurologische Ereignisse) ergaben sich jeweils keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure.

In der Gesamtschau der Domäne Sicherheit wurde die Behandlung mit Bempedoinsäure im Wesentlichen gut vertragen. Es ergaben sich einzelne Nebenwirkungen der Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo, die jedoch fast ausschließlich als nicht-schwer bzw. nicht-schwerwiegend einzuschätzen sind. Diesen Nebenwirkungen steht eine hohe Wirksamkeit der Therapie gegenüber. Die Nebenwirkungen werden in der Fachinformation adäquat adressiert und haben keine Auswirkungen auf die qualitätsgesicherte Anwendung (siehe Modul 3.4), sodass sie insgesamt den Zusatznutzen nicht einschränken.

Fazit

In der Gesamtschau (Tabelle 4-110) zeigen sich in der Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM in der Morbidität deutliche positive Effekte zugunsten der Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, die gemäß der Zusatznutzenklassifizierung (5. Kapitel, § 5 Absatz 7 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020c) einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen. Die Bempedoinsäure bewirkt eine beträchtlich stärkere prozentuale Senkung des LDL-C und verringert statistisch signifikant den Anteil der Patienten die einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt erleiden. Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen maßgeblich einschränken würden.

Die Senkung des LDL-C und die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen sind 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.

Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise für die relevanten Endpunkte als Beleg eingeschätzt (Meta-Analyse aus zwei RCT mit hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential). Insgesamt ergibt sich für die Monosubstanz Bempedoinsäure in der Teilpopulation A ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unterstützt wird der Zusatznutzen der Bempedoinsäure durch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY.

Die Ergebnisse der CLEAR SERENITY werden im Folgenden für die einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ergänzend zusammengefasst (siehe Tabelle 4-111).

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt) (Teilpopulation A)

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo¹ Effektschätzer [95%-KI]
Mortalität	
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge	
Morbidität	
LDL-C Prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline	SMD -0,94 95%-KI: [-1,18; -0,70]
Kardiovaskuläre Ereignisse	
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	RR 5,440 95%-KI: [0,308; 96,220]
Kardiovaskulärer Tod	Es traten keine Todesfälle auf.
Koronare Revaskularisation	RR 7,418 95%-KI: [0,433; 127,00]
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	RR 1,484 95%-KI: [0,062; 35,696]
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR 2,473 95%-KI: [0,121; 50,427]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Daten verfügbar	
Sicherheit	
UE (ergänzend dargestellt)	RR 1,128 95%-KI: [0,934; 1,362]
Schwere UE	RR 2,409 95%-KI: [0,634; 9,156]
Schwerwiegende UE	RR 1,641 95%-KI: [0,549; 4,903]
UE mit Todesfolge	Es traten keine Todesfälle auf.
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 1,568 95%-KI: [0,880; 2,794]
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	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.	
¹ LMT (einschließlich Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung, wenn sie vom Patienten gut toleriert wurde) nach Maßgabe des Arztes als Hintergrundtherapie.	

Mortalität

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY ereigneten sich keine Todesfälle.

Morbidität

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY unterstützen den Zusatznutzen der Bempedoinsäure im Endpunkt „LDL-C“. Für die prozentuale Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g von -0,94 (95-%-KI: [-1,18; -0,70]; $p < 0,0001$).

Im Morbiditätsendpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ zeigten sich in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure. Aufgrund der kürzeren Studiendauer von 24 Wochen können aus der Studie keine Aussagen zu kardiovaskulären Ereignissen abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Sicherheit

In der Domäne Sicherheit ergaben sich in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY weder in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse noch für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure. Diese Ergebnisse unterstützen das günstige Sicherheitsprofil der Bempedoinsäure.

In der Gesamtschau unterstützen die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY den in der Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM gezeigten Zusatznutzen der Bempedoinsäure bezüglich der Morbidität. Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen einschränken würden. Zudem zeigen die Ergebnisse den medizinischen Nutzen der Bempedoinsäure bei Statin-intoleranten Patienten.

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 4-112: 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)	Beträchtlicher 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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) 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:

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² 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. Alle dargestellten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

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. Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A und Schächinger V (2017). Indikationen zur invasiven Koronarangioplastik und Revaskularisation. *Kardiologe* 11, 272-284.
4. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL (2020). Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology*, e202314.
5. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Bloedon LT, et al. (2020). Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV und Banach M (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 17, S1933-2874(1920)30254-30253,,.
10. clinicaltrials.gov (2016a). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk (CLEAR Wisdom). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
11. clinicaltrials.gov (2016b). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
12. clinicaltrials.gov (2016c). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant (CLEAR Serenity). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
13. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H und Cao S (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*.
14. Daiichi Sankyo Europe GmbH (2020). Fachinformation Nilemdo 180 mg Filmtabletten. Stand Juni 2020.
15. DEGAM (2020). Schlaganfall S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-011 DEGAM-Leitlinie Nr. 8 Langfassung. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0111_S3_Schlaganfall_2020-05.pdf [Zugriffsdatum: 20. Mai 2020].
16. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G und Di Minno MND (2020). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association* 9, e016262.
17. Esperion Therapeutics Inc. (2018a). Clinical Study Report 1002-040: 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.

18. Esperion Therapeutics Inc. (2018b). Clinical Study Report 1002-046: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg Compared to Placebo Added to Background Lipid-Modifying Therapy in Patients With Elevated LDL-C who are Statin Intolerant.

19. Esperion Therapeutics Inc. (2019). Clinical Study Report 1002-047: 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.

20. EU-CTR (2016). A long-term (52 week) study to assess the safety and tolerability of investigational drug ETC-1002 when compared with Placebo, in patients with hyperlipidemia (high LDL cholesterol), who are at high risk of heart problems and who are also receiving the highest dose of lipid modifying treatment that they can tolerate. Patients will be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patients and their doctor. Verfügbar unter: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004136-36-DE> [Zugriffsdatum: 20 August 2020].

21. EU-CTR (2017). 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. Verfügbar unter: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003486-26-GB> [Zugriffsdatum: 20 August 2020].

22. EU Clinical Trials Register (2016). 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. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004136-36/DE> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].

23. EU Clinical Trials Register (2017). 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. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003486-26/DE> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].

24. 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 [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].

30. 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 [Zugriffsdatum: 07. Mai 2020].

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Am-Nutzen-V Beratungsanforderung 2019-B-294 / 2019-B-295.

32. 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.

33. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB (2019). Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322, 1780-1788.

34. IQWiG (2017). Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriffsdatum: 25. Mai 2020].
35. Konrad RJ, Troutt JS und Cao G (2011). Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis* 10, 38.
36. 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.
37. 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.
38. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *Journal of the American Heart Association* 8, e011662.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F und Steinbeck G (1998). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. *Zeitschrift für Kardiologie* 87, 907-911.
43. 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.
44. 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.

45. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM und Trial CH (2019). Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 380, 1022-1032.
46. 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.
47. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD und Group ESD (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 40, 237-269.
48. WHO-ICTRP (2016a). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991118> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
49. WHO-ICTRP (2016b). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666664> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
50. WHO-ICTRP (2016c). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02988115> [Zugriffsdatum: 05. August 2020].
51. 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 [Zugriffsdatum: 07. September 2020].
52. 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.
53. 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	Search (nilemndo* OR nexletol*)	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	86
#7	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])	845.718
#8	#6 AND #7	21

²⁴ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo* OR nexletol*	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	208
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.816.457
#8	#6 AND #7	88

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo (Word variations have been searched)	0
#7	nexletol (Word variations have been searched)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	62

²⁵ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	Search (nilemdo* OR nexletol*)	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	86
#7	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])	845.718
#8	#6 AND #7	21

²⁶ 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo* OR nexletol*	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	208
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.816.457
#8	#6 AND #7	88

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo (Word variations have been searched)	0
#7	nexletol (Word variations have been searched)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	62

²⁷ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	Search (nilemdo* OR nexletol*)	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	86

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo* OR nexletol*	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	208

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo (Word variations have been searched)	0
#7	nexletol (Word variations have been searched)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	62

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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	Search (nilemndo* OR nexletol*)	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	86

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemndo* OR nexletol*)	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	208

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 05.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#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	nilemdo (Word variations have been searched)	0
#7	nexletol (Word variations have been searched)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	62

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilembo OR nexletol) [OTHER TERMS]	21

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	5

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol) [OTHER TERMS]	21

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	5

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol) [OTHER TERMS]	21

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	5

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	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.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol) [OTHER TERMS]	21

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	5

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	05.08.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#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 nilemdo OR nexletol	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 bibliografischen 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, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, Margulies J und Newton RS (2013). Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 62, 1154-1162.	A2
3	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
4	Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC und Lalwani ND (2016). Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. <i>American journal of cardiology</i> 117, 1928-1933.	A6
5	clinicaltrials.gov (2010). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105598 .	A2
6	clinicaltrials.gov (2010). A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01262638 .	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
7	clinicaltrials.gov (2011). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485146 .	A1
8	clinicaltrials.gov (2012). A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01607294 .	A2
9	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751984 .	A6
10	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779453 .	A6
11	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941836 .	A6
12	clinicaltrials.gov (2014). A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098 .	A6
13	clinicaltrials.gov (2014). Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072161 .	A6
14	clinicaltrials.gov (2016). A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397 .	A6
15	clinicaltrials.gov (2016). 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993406 .	A7
16	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001076 .	A6
17	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02988115 .	A1
18	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337308 .	A6
19	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047 .	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
20	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051100 .	A6
21	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531905 .	A2
22	CTRI (2017). 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). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233 .	A7
23	EU-CTR (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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB .	A6
24	EU-CTR (2017). An open-label extension study to assess the long-term safety and effectiveness of investigational drug bempedoic acid (ETC-1002). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004115-12-DE .	A5
25	Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, Milad MA, McBride SJ und Newton RS (2014). Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> 34, 676-683.	A2
26	Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR und Cramer CT (2019). Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> 13, 568-579.	A6
27	Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. <i>Journal of the American Heart Association</i> 8.	A1
28	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
29	Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR und Newton RS (2015). Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 9, 295-304.	A6
30	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, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, Margulies J und Newton RS (2013). Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 62, 1154-1162.	A2
3	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
4	Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC und Lalwani ND (2016). Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. <i>American journal of cardiology</i> 117, 1928-1933.	A6
5	Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL (2020). Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. <i>JAMA cardiology</i> .	A1
6	Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV und Banach M (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS medicine</i> 17, e1003121.	A1
7	clinicaltrials.gov (2010). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105598 .	A2
8	clinicaltrials.gov (2010). A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01262638 .	A2
9	clinicaltrials.gov (2011). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485146 .	A1
10	clinicaltrials.gov (2012). A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01607294 .	A2
11	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751984 .	A6
12	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779453 .	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
13	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941836 .	A6
14	clinicaltrials.gov (2014). A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098 .	A6
15	clinicaltrials.gov (2014). Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072161 .	A6
16	clinicaltrials.gov (2016). A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397 .	A6
17	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991118 .	A1
18	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666664 .	A1
19	clinicaltrials.gov (2016). 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993406 .	A7
20	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001076 .	A6
21	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02988115 .	A1
22	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337308 .	A6
23	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047 .	A6
24	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051100 .	A6
25	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531905 .	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
26	CTRI (2017). 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). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233 .	A7
27	Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H und Cao S (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of preventive cardiology.	A1
28	Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G und Di Minno MND (2020). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association 9, e016262.	A1
29	EU-CTR (2016). A long-term (52 week) study to assess the safety and tolerability of investigational drug ETC-1002 when compared with Placebo, in patients with hyperlipidemia (high LDL cholesterol), who are at high risk of heart problems and who are also receiving the highest dose of lipid modifying treatment that they can tolerate. Patients will be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patients and their doctor. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004136-36-DE .	A1
30	EU-CTR (2017). 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003486-26-GB .	A1
31	EU-CTR (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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB .	A6
32	EU-CTR (2017). An open-label extension study to assess the long-term safety and effectiveness of investigational drug bempedoic acid (ETC-1002). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004115-12-DE .	A5
33	Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB (2019). Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. Jama 322, 1780-1788.	A1
34	Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, Milad MA, McBride SJ und Newton RS (2014). Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 34, 676-683.	A2
35	Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR und Cramer CT (2019). Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. Journal of clinical lipidology 13, 568-579.	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
36	Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. Journal of the American Heart Association 8.	A1
37	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. New England journal of medicine 380, 1022-1032.	A1
38	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. Journal of clinical lipidology 10, 556-567.	A6
39	Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR und Newton RS (2015). Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. Journal of clinical lipidology 9, 295-304.	A6
40	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. Kardiologia polska 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 bibliografischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

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, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, Margulies J und Newton RS (2013). Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 62, 1154-1162.	A2
3	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
4	Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC und Lalwani ND (2016). Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. <i>American journal of cardiology</i> 117, 1928-1933.	A6
5	Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL (2020). Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. <i>JAMA cardiology</i> .	A1
6	Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV und Banach M (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS medicine</i> 17, e1003121.	A1
7	clinicaltrials.gov (2010). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105598 .	A2
8	clinicaltrials.gov (2010). A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01262638 .	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
9	clinicaltrials.gov (2011). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485146 .	A1
10	clinicaltrials.gov (2012). A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01607294 .	A2
11	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751984 .	A6
12	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779453 .	A6
13	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941836 .	A6
14	clinicaltrials.gov (2014). A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098 .	A6
15	clinicaltrials.gov (2014). Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072161 .	A6
16	clinicaltrials.gov (2016). A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397 .	A6
17	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991118 .	A1
18	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666664 .	A1
19	clinicaltrials.gov (2016). 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993406 .	A7
20	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001076 .	A6
21	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02988115 .	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
22	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337308 .	A6
23	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047 .	A6
24	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051100 .	A6
25	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531905 .	A2
26	CTRI (2017). 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). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233 .	A7
27	Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H und Cao S (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of preventive cardiology.	A1
28	Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G und Di Minno MND (2020). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association 9, e016262.	A1
29	EU-CTR (2016). A long-term (52 week) study to assess the safety and tolerability of investigational drug ETC-1002 when compared with Placebo, in patients with hyperlipidemia (high LDL cholesterol), who are at high risk of heart problems and who are also receiving the highest dose of lipid modifying treatment that they can tolerate. Patients will be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patients and their doctor. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004136-36-DE .	A1
30	EU-CTR (2017). 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003486-26-GB .	A1
31	EU-CTR (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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB .	A6
32	EU-CTR (2017). An open-label extension study to assess the long-term safety and effectiveness of investigational drug bempedoic acid (ETC-1002). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004115-12-DE .	A5

#	Dokument	Ausschlussgrund
33	Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB (2019). Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> 322, 1780-1788.	A1
34	Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, Milad MA, McBride SJ und Newton RS (2014). Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> 34, 676-683.	A2
35	Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR und Cramer CT (2019). Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> 13, 568-579.	A6
36	Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. <i>Journal of the American Heart Association</i> 8.	A1
37	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.	A1
38	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
39	Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR und Newton RS (2015). Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 9, 295-304.	A6
40	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 bibliografischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Asbeutah AAA, Asbeutah SA und Abu-Assi MA (2020). A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Bempedoic Acid. The American journal of cardiology.	A1
2	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. Atherosclerosis 277, 195-203.	A6
3	Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, Margulies J und Newton RS (2013). Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Journal of the American College of Cardiology 62, 1154-1162.	A2
4	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. European journal of preventive cardiology 27, 593-603.	A6
5	Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC und Lalwani ND (2016). Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. American journal of cardiology 117, 1928-1933.	A6
6	Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL (2020). Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. JAMA cardiology.	A1
7	Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV und Banach M (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS medicine 17, e1003121.	A1
8	Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F und Borghi C (2020). Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. Drug safety 43, 727-736.	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
9	clinicaltrials.gov (2010). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105598 .	A2
10	clinicaltrials.gov (2010). A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01262638 .	A2
11	clinicaltrials.gov (2011). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485146 .	A1
12	clinicaltrials.gov (2012). A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01607294 .	A2
13	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751984 .	A6
14	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779453 .	A6
15	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941836 .	A6
16	clinicaltrials.gov (2014). A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098 .	A6
17	clinicaltrials.gov (2014). Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072161 .	A6
18	clinicaltrials.gov (2016). A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397 .	A6
19	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991118 .	A1
20	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666664 .	A1
21	clinicaltrials.gov (2016). 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993406 .	A7

#	Dokument	Ausschlussgrund
22	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001076 .	A6
23	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02988115 .	A1
24	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337308 .	A6
25	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047 .	A6
26	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051100 .	A6
27	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531905 .	A2
28	CTRI (2017). 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). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233 .	A7
29	Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H und Cao S (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of preventive cardiology.	A1
30	Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G und Di Minno MND (2020). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association 9, e016262.	A1
31	EU-CTR (2016). A long-term (52 week) study to assess the safety and tolerability of investigational drug ETC-1002 when compared with Placebo, in patients with hyperlipidemia (high LDL cholesterol), who are at high risk of heart problems and who are also receiving the highest dose of lipid modifying treatment that they can tolerate. Patients will be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patients and their doctor. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004136-36-DE .	A1
32	EU-CTR (2017). 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003486-26-GB .	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
33	EU-CTR (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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB .	A6
34	EU-CTR (2017). An open-label extension study to assess the long-term safety and effectiveness of investigational drug bempedoic acid (ETC-1002). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004115-12-DE .	A5
35	Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, <i>et al.</i> (2019). Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. <i>The New England journal of medicine</i> 380, 1033-1042.	A1
36	Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB (2019). Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> 322, 1780-1788.	A1
37	Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, Milad MA, McBride SJ und Newton RS (2014). Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> 34, 676-683.	A2
38	Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Balla S und Khan SU (2020). Meta-analysis of the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid. <i>The American journal of cardiology</i> .	A1
39	Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR und Cramer CT (2019). Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> 13, 568-579.	A6
40	Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. <i>Journal of the American Heart Association</i> 8.	A1
41	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.	A1
42	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
43	Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR und Newton RS (2015). Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 9, 295-304.	A6
44	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 bibliografischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation A

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Asbeutah AAA, Asbeutah SA und Abu-Assi MA (2020). A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Bempedoic Acid. The American journal of cardiology.	A1
2	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. Atherosclerosis 277, 195-203.	A6
3	Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, Margulies J und Newton RS (2013). Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Journal of the American College of Cardiology 62, 1154-1162.	A2
4	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. European journal of preventive cardiology 27, 593-603.	A6
5	Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC und Lalwani ND (2016). Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. American journal of cardiology 117, 1928-1933.	A6
6	Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL (2020). Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. JAMA cardiology.	A1
7	Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV und Banach M (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS medicine 17, e1003121.	A1
8	Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F und Borghi C (2020). Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. Drug safety 43, 727-736.	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
9	clinicaltrials.gov (2010). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105598 .	A2
10	clinicaltrials.gov (2010). A Study to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Elevated Blood Cholesterol and Either Normal or Elevated Triglycerides. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01262638 .	A2
11	clinicaltrials.gov (2011). A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485146 .	A1
12	clinicaltrials.gov (2012). A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01607294 .	A2
13	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751984 .	A6
14	clinicaltrials.gov (2012). A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779453 .	A6
15	clinicaltrials.gov (2013). Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941836 .	A6
16	clinicaltrials.gov (2014). A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098 .	A6
17	clinicaltrials.gov (2014). Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072161 .	A6
18	clinicaltrials.gov (2016). A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659397 .	A6
19	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02991118 .	A1
20	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666664 .	A1
21	clinicaltrials.gov (2016). 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993406 .	A7

#	Dokument	Ausschlussgrund
22	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001076 .	A6
23	clinicaltrials.gov (2016). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02988115 .	A1
24	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337308 .	A6
25	clinicaltrials.gov (2017). Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193047 .	A6
26	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03051100 .	A6
27	clinicaltrials.gov (2018). Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03531905 .	A2
28	CTRI (2017). 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). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233 .	A7
29	Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H und Cao S (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of preventive cardiology.	A1
30	Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G und Di Minno MND (2020). Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association 9, e016262.	A1
31	EU-CTR (2016). A long-term (52 week) study to assess the safety and tolerability of investigational drug ETC-1002 when compared with Placebo, in patients with hyperlipidemia (high LDL cholesterol), who are at high risk of heart problems and who are also receiving the highest dose of lipid modifying treatment that they can tolerate. Patients will be randomly allocated to either placebo or investigational drug; assignment will be unknown to patients and their doctor. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004136-36-DE .	A1
32	EU-CTR (2017). 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003486-26-GB .	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
33	EU-CTR (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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-GB .	A6
34	EU-CTR (2017). An open-label extension study to assess the long-term safety and effectiveness of investigational drug bempedoic acid (ETC-1002). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004115-12-DE .	A1
35	Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, <i>et al.</i> (2019). Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. <i>The New England journal of medicine</i> 380, 1033-1042.	A1
36	Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB (2019). Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> 322, 1780-1788.	A1
37	Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, Milad MA, McBride SJ und Newton RS (2014). Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> 34, 676-683.	A2
38	Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Balla S und Khan SU (2020). Meta-analysis of the Safety and Efficacy of Bempedoic Acid. <i>The American journal of cardiology</i> .	A1
39	Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR und Cramer CT (2019). Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> 13, 568-579.	A6
40	Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S und Stroes ESG (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. <i>Journal of the American Heart Association</i> 8.	A1
41	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.	A1
42	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
43	Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR und Newton RS (2015). Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. <i>Journal of clinical lipidology</i> 9, 295-304.	A6
44	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
clinicaltrials.gov			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984	A6
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161	A6
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098	A6
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397	A6
12	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115	A1
13	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406	A7
14	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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076	A6
15	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100	A6
16	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441	A5
17	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
18	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308	A6
19	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905	A2
EU-CTR¹			
1	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11	A7
2	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39	A6
3	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12	A5
WHO-ICTRP¹			
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233	A7
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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK	A7

#	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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984	A6
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453	A6
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836	A6
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044627	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072161	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098	A6
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397	A6
15	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115	A1
16	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406	A7
17	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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076	A6
18	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03051100	A6
19	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03067441	A5
20	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03193047	A6
21	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03337308	A6

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03531905	A2
¹ 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
clinicaltrials.gov			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984	A6
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453	A6
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098	A6
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397	A6
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664	A1
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115	A1
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118	A1
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406	A7
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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100	A6
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441	A5
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905	A2
EU-CTR¹			
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11	A7
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12	A5
WHO-ICTRP¹			
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233	A7

#	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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK	A7
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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984	A6
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453	A6
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161	A6
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098	A6
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397	A6
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664	A1
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115	A1
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118	A1
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406	A7
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076	A6

#	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100	A6
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441	A5
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905	A2
¹ Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei 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

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984	A6
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453	A6
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098	A6
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397	A6
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664	A1
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115	A1
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118	A1
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406	A7
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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100	A6
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441	A5
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905	A2
EU-CTR¹			
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11	A7
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12	A5
WHO-ICTRP¹			
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233	A7

#	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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK	A7
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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984	A6
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453	A6
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161	A6
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098	A6
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397	A6
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664	A1
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115	A1
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118	A1
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406	A7
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100	A6
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441	A5
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905	A2
¹ Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov 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

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984	A6
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453	A6
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098	A6
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397	A6
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664	A1
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115	A1
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118	A1
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406	A7
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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100	A6
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441	A5
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905	A2
EU-CTR¹			
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11	A7
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12	A5
WHO-ICTRP¹			
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233	A7

#	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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK	A7
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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984	A6
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453	A6
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161	A6
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098	A6
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397	A6
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664	A1
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115	A1
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118	A1
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406	A7
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100	A6
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441	A5
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905	A2

¹ Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov 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

Nicht zutreffend.

Teilpopulation B

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105598	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262638	A2
3	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146	A1
4	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607294	A2
5	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751984	A6
6	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453	A6
7	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941836	A6
8	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044627	A1
9	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02072161	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098	A6
11	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397	A6
12	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664	A1
13	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115	A1
14	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118	A1
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406	A7
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) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100	A6
18	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441	A1
19	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193047	A6
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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337308	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 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531905	A2
EU-CTR¹			
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003485-11	A7
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26	A1
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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004084-39	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004115-12	A1
WHO-ICTRP¹			
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010233	A7

#	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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003485-11-DK	A7
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. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004084-39-HU	A6
4	NCT01105598	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Subjects With Mild Dyslipidemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105598	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262638	A2
6	NCT01485146	A Multiple Ascending Dose Study of ETC-1002 in Healthy Subjects https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485146	A1
7	NCT01607294	A Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC 1002 in Subjects With Type 2 Diabetes https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607294	A2
8	NCT01751984	A Study of the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects With Statin Intolerance https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751984	A6
9	NCT01779453	A Study of the Safety, Pharmacokinetic Drug Interaction and Efficacy of ETC-1002 and Atorvastatin in Subjects With Hypercholesterolemia https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779453	A6
10	NCT01941836	Evaluation of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941836	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	NCT02044627	Single Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]-ETC-1002 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02044627	A1
12	NCT02072161	Evaluation of ETC-1002 vs Placebo in Patients Receiving Ongoing Statin Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02072161	A6
13	NCT02178098	Evaluation of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia and Hypertension https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02178098	A6
14	NCT02659397	A Study Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Adding ETC-1002 To Atorvastatin 80 mg https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02659397	A6
15	NCT02666664	Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02666664	A1
16	NCT02988115	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02988115	A1
17	NCT02991118	Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02991118	A1
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993406	A7
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) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03001076	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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051100	A6
21	NCT03067441	Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE) https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067441	A1
22	NCT03193047	Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180mg When Added to PCSK9 Inhibitor Therapy https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193047	A6
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 https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337308	A6
24	NCT03531905	Bempedoic Acid + Ezetimibe Fixed-Dose Combination (FDC) Study in Patients With Type 2 Diabetes and Elevated LDL-C https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531905	A2
¹ Alle im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert.			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 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 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR HARMONY

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CLEAR HARMONY ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Langzeit-Sicherheits- und -Verträglichkeitsstudie zu Bempedoinsäure (ETC-1002) in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit der Bempedoinsäure vs. Placebo in Patienten mit Hyperlipidämie (mit zugrunde liegender heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH] und/oder atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung [ASCVD]), die trotz des Erhalts einer lipidmodifizierenden Therapie (LMT) einschließlich maximal tolerierter Statin-Therapie ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und einen erhöhten Spiegel des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) hatten.</p> <p>Das sekundäre Studienziel war die Untersuchung der prozentualen Änderung des LDL-C-Spiegels zu Woche 12 gegenüber Baseline. Tertiäre Studienziele umfassten die Untersuchung der prozentualen Änderung des LDL-C-Spiegels zu Woche 24 und 52 gegenüber Baseline in Patienten, die keine zusätzliche begleitende LMT erhielten, die Untersuchung von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nicht-HDL-C, Gesamtcholesterin (TC) und Triglyceriden (TG) zu Woche 12, 24 und 52 und die Untersuchung von Apolipoprotein B (Apo B) und hochsensitivem C-reaktiven Protein (hsCRP) zu Woche 12, 24 und 52.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich bei der CLEAR HARMONY um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bempedoinsäure in Patienten mit Hyperlipidämie mit hohem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, die trotz des Erhalts einer stabilen Hintergrund-LMT einschließlich der maximalen tolerierten Statin-Therapie erhöhte LDL-C-Spiegel aufwiesen.</p> <p>Die Studie bestand aus zwei Zeiträumen: einem 2-wöchigen Screening-Zeitraum und einem 52-wöchigen doppelblinden, randomisierten Behandlungszeitraum.</p> <p><i>2-wöchiger Screening-Zeitraum</i></p> <p>Etwa zwei Wochen vor Tag 1 (Visite T1) fand ein Screening (Visite S1) statt. Patienten, die alle zur Visite S1 untersuchten Eignungskriterien erfüllten, erhielten die Anweisung, ihre Therapie(n) zur Lipidregulierung fortzusetzen und ihre Diät und Bewegungsmuster während der Studie gleichbleibend beizubehalten.</p>

		<p><i>52-wöchiger doppelblinder Behandlungszeitraum</i></p> <p>Zu Tag 1 (Visite T1) wurden die Patienten, die die Eignungskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder mit Bempedoinsäure 180 mg oder mit Placebo einmal täglich für 52 Wochen behandelt zu werden. Die Randomisierung war nach Vorliegen einer HeFH und nach Statin-Dosis zu Baseline stratifiziert.</p> <p>Randomisierte Patienten setzten die Studie fort, bis sie Woche 52 (Visite T7 oder Visite zum Studienende [End-of Study, EOS]) abschlossen. Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, wurden um die Fortsetzung der Nachverfolgung bezüglich der Sicherheit unter Verwendung des im Protokoll spezifizierten Zeitplans für die Visiten und Prozeduren gebeten. Geeignete Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation und die Studie abschlossen, wurde der Einschluss in die offene Verlängerungsstudie (Open-Label-Extension-Studie) 1002-050 angeboten, in der alle Patienten Bempedoinsäure 180 mg für 78 Wochen erhielten.</p>
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 02.10.2015 wurde fünfmal geändert. Zusätzlich zu den unten genannten Protokolländerungen wurden mehr Patienten in die Studie eingeschlossen als ursprünglich geplant. Die geplante Fallzahl war 1.950. Um die Ziele der Langzeit-Sicherheitsdatenbank zur Untersuchung der Sicherheit von Bempedoinsäure vs. Placebo in einem robusten Datenset für chronische Exposition zu untersuchen, wurden zusätzliche Patienten in diese Langzeit-Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 2.230 Patienten eingeschlossen.</p> <p><u>Protokolländerung 1 (28.01.2016)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung von sekundären und tertiären Studienzielen zur Untersuchung der Lipid- und kardiovaskulären Parameter zu spezifischen Zeitpunkten während der Studie. ○ Ergänzung von Protokollanforderungen, um die kürzliche Zulassung von Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9-Inhibitoren) zu adressieren, die in der Ergänzung von Ausschlusskriterien und Anweisungen zu verbotenen und gestatteten Medikationen resultierte. ○ Definition klinischer Endpunkte zur Klarstellung der Ereignisse, die vom Komitee für klinische Ereignisse (CEC) entschieden werden. ○ Anpassung der Berichtsanforderungen klinischer Endpunkte ○ Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Anpassung der medizinischen Vorgeschichte und der aktuellen Erkrankungen der Studienpopulation an jene, die gewöhnlich in Patienten mit Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko beobachtet werden. ○ Anpassung der Anweisungen für die Sicherheitsüberwachung und das Sicherheitsmanagement, um die Patientensicherheit für Folgendes zu gewährleisten: erhöhtes Serumkreatinin, Hämoglobin, erhöhte Kreatinkinase, LDL-C-Grenzwertkriterien zur Ergänzung begleitender Therapie ab Woche 24 (Visite T5), Hypoglykämie.

		<p><u>Protokolländerung 2 (23.02.2016)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aus Konsistenzgründen Anpassung der Kategorien der Schwere unerwünschter Ereignisse zu drei Kategorien. <p><u>Protokolländerung 3 (28.07.2016)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhung der Fallzahl von 900 randomisierten Patienten auf 1.950, um die Untersuchung der Sicherheit für das Bempedoinsäure-Programm zu unterstützen. ○ Anpassung des Ausschlusses von Hochdosis-Statinen, um den Patienten unter Hochdosis-Statinen mit Ausnahme von Patienten unter Simvastatin die Einnahme von durchschnittlichen täglichen Dosierungen größer als 40 mg zu ermöglichen. ○ Erhöhung der Gesamtstudiendauer, um die für die Rekrutierung zusätzlicher Patienten zusätzlich notwendige Zeit zu berücksichtigen. ○ Anpassung der Einschlusskriterien, um die Konsistenz mit aktuellen Sicherheitsdaten zu gewährleisten und den Forderungen von Health Canada zu entsprechen: Einschluss von Tubenligation in die Studiendefinition von „chirurgisch steril“, Einschluss der Anforderungen an die Verhütung gemäß Health Canada (Anpassung gilt nur für kanadische Zentren) ○ Anpassung der Ausschlusskriterien, um die Konsistenz mit aktuellen Sicherheitsdaten zu gewährleisten. Anpassungen umfassten: <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhung der Nüchtern-Gesamt-TGs von > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) auf > 500 mg/dl (5,6 mmol/l) - Verringerung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von < 45 auf < 30 ml/min/1,73 m² - Patienten mit positiven Hepatitis-C-Antikörperergebnissen wird die Durchführung einer Hepatitis-C-RNA-Reflex-Testung gestattet, sodass Patienten ohne aktive Erkrankung für den Einschluss in Betracht gezogen werden könnten - Patienten mit Gesamtbilirubin über $\geq 1,2 \times$ oberer Normwert (ULN) wird eine indirekte (nicht konjugierte) Bilirubin-Reflex-Testung gestattet, sodass Patienten mit Ergebnissen, die mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmen, für den Einschluss in Betracht gezogen werden könnten - Verkürzung der Zeit seit einer möglichen Bluttransfusion aus jeglichem Grund von 90 auf 30 Tage - Verringerung der Zeit, die Patienten unter Medikation für Adipositas stabil gewesen sein sollen, von 6 auf 3 Monate ○ Entfernung der Sammlung von Blutproben für pharmakokinetische Untersuchungen für Patienten, die in die Studie nach der Protokolländerung 3 randomisiert wurden, da eine ausreichende Anzahl von Patienten eingeschlossen wurde, um die geplante Population für die pharmakokinetischen Analysen zu unterstützen.
--	--	---

		<p><u>Protokolländerung 4 (14.10.2016)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anpassung der Ausschlusskriterien für die Konsistenz mit aktuellen Sicherheitsdaten und um den Forderungen der US Food and Drug Administration (FDA) zu entsprechen. Ausschluss von Patienten mit Niereninsuffizienz, die eine durchschnittliche tägliche Dosis von Simvastatin 40 mg bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² erhalten. ○ Um den Forderungen der US FDA zu entsprechen, wurden zusätzliche Visiten (2 in der Klinik und 2 per Telefon) für die Laboruntersuchungen der klinischen Sicherheit und die Überwachung unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die eine durchschnittliche tägliche Simvastatin-Dosis von 40 mg erhalten, hinzugefügt. <p><u>Protokolländerung 5 (10.05.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Simvastatin mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 40 mg oder mehr wurde als verbotene Medikation hinzugefügt. ○ Anpassung der Sammlung von Reserveproben, um dem Sponsor zu ermöglichen, die Sammlung zu beenden, nachdem eine ausreichende Probenanzahl gesammelt wurde. ○ Anpassung des Vorgehens zu den Visiten T4.1, T4.2, T5.1 und T5.2, um kenntlich zu machen, dass Patienten, die die Studienmedikation abbrechen, weil sie Simvastatin 40 mg oder mehr erhielten, und die ihr Einverständnis zur Nachverfolgung der Sicherheit gaben, in diesen Visiten eingeplant werden sollten. ○ Ergänzung einer Prozedur zu Visite T7 für Patienten, die die Studie abschlossen, während sie die Studienbehandlung erhielten, um Informationen dazu zu sammeln, ob den Patienten der Eintritt in die offene Verlängerungsstudie (1002-050) angeboten wurde und, wenn nicht, was der Grund dafür war, dass die offene Verlängerungsstudie nicht angeboten wurde. ○ Um die Sicherheit der Patienten weiter zu gewährleisten, wurde die Überwachung und das Management der Kreatinkinase (CK) angepasst, um zusätzliche Anweisungen für den Prüfarzt in Fällen hinzuzufügen, wo die CK bei Wiederholung als > 5 × ULN bestätigt wurde und der Patient asymptomatisch war.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Geeignete Patienten mit Hyperlipidämie mussten folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre oder volljährig gemäß den regionalen Gesetzen, je nachdem, was zu Woche -2 (Visite S1) höher war. 2. Nüchtern-LDL-C ≥ 70 mg/dl zu Woche -2 (Visite S1) 3. Männer und nicht schwangere nicht stillende Frauen. Frauen mussten postmenopausal oder chirurgisch steril sein, oder zwei angemessene Verhütungsmethoden anwenden. 4. Hohes kardiovaskuläres Risiko, definiert als entweder HeFH-Diagnose

		<p>Die Diagnose wurde entweder anhand einer Genotypisierung oder anhand klinischer Untersuchungen unter Verwendung der World Health Organization (WHO)-Kriterien/ Dutch-Lipid-Clinical-Network-Kriterien mit einem Score > 8 Punkten oder der Simon-Broome-Register-Diagnosekriterien mit einer Untersuchung der „Definite HeFH“ gestellt. Patienten mit einer HeFH-Diagnose konnten eine bestehende koronare Herzkrankheit (CHD) oder CHD-Risikoäquivalente haben oder nicht.</p> <p>ODER ASCVD (mit bestehender CHD oder CHD-Risikoäquivalenten)</p> <p>Dokumentierte Vorgeschichte einer CHD (einschließlich eines oder mehrere der folgenden Kriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Akuter Myokardinfarkt – Stillter Myokardinfarkt – Instabile Angina pectoris – Verfahren der koronaren Revaskularisation (z. B. perkutane Koronarintervention [PCI] oder koronare Bypassoperation [CABG]) – Klinisch signifikante CHD, die durch invasive oder nicht-invasive Tests (z. B. Koronarangiographie, Laufband-Belastungstest, Belastungsechokardiographie oder nukleare Bildgebung) diagnostiziert wurde. <p>Dokumentierte CHD-Risikoäquivalente (einschließlich eines oder mehrere der folgenden Kriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Vorheriger ischämischer Infarkt mit einem fokalen ischämischen Defizit, das mehr als 24 Stunden andauerte und als atherothrombotischen Ursprungs betrachtet wird. Computertomografie oder Magnetresonanztomographie mussten durchgeführt worden sein, um Blutungen und nicht-ischämische neurologische Erkrankungen auszuschließen. <p>5. Unter maximal tolerierter LMT, definiert als maximal toleriertes Statin entweder allein oder in Kombination mit anderen LMTs, mit stabilen Dosierungen für mindestens 4 Wochen vor dem Screening (6 Wochen für Fibrate; Gemfibrozil war jedoch nicht erlaubt). Andere Regime als tägliche Dosierung einschließlich jener mit sehr geringen Dosen waren erlaubt.</p> <p>Die maximal tolerierte LMT wurde durch den Prüfarzt anhand seines/ihrer medizinischen Urteils und den verfügbaren Quellen einschließlich der vom Patienten selbst berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nüchtern-Gesamt-TG \geq 500 mg/dl (5,6 mmol/l) zu Woche –2 (Visite S1)
--	--	--

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Niereninsuffizienz, nephritisches Syndrom oder eine Nephritis-Vorgeschichte einschließlich eGFR < 30 ml/min/1,73 m² laut der zentral im Labor bestimmten Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel zu Woche –2 (Visite S1) 3. Body-Mass-Index (BMI) ≥ 50 kg/m² 4. Begleitende Anwendung von Simvastatin mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis > 40 mg 5. Begleitende Anwendung eines PCSK9-Inhibitors zu Woche –2 (Visite S1) oder vorherige Anwendung eines PCSK9-Inhibitors innerhalb der letzten 4 Wochen vor Woche –2 (Visite S1) war nicht gestattet. Patienten durften einen PCSK9-Inhibitor als begleitende Behandlung zu Woche 24 initiieren, wenn die im Protokoll beschriebenen Kriterien des LDL-C-Grenzwertes erfüllt waren. 6. 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. 7. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 160 mmHg und diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg nach ruhigem Sitzen für 5 Minuten. Anmerkung: Wenn die ursprünglichen Blutdruckwerte das spezifische Level erreichten oder überschritten, konnte eine zusätzliche Blutdruckmessung durchgeführt werden. Wenn die systolischen oder diastolischen Werte den Grenzwert erreichten oder überschritten, konnte der Patient das Screening nicht fortsetzen. Jedoch konnte nach Ermessen des Prüfarztes der Screening-Zeitraum bis zu 2 Wochen verlängert werden, um eine wiederholte qualifizierende Blutdruckmessung nach der Anpassung der Blutdruckmedikation(en) zu ermöglichen, vorausgesetzt der Patient war auf einer stabilen Dosis der Blutdruckmedikation für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung und die wiederholten Blutdruckmessungen erfüllten nicht die Ausschlusskriterien. 8. Hämoglobin A1C (HbA_{1c}) ≥ 10 % zu Woche –2 (Visite S1) 9. Unkontrollierte Hypothyreose einschließlich Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) > 1,5 × ULN zu Woche –2 (Visite S1). Patienten mit einer stabilen Schilddrüsenhormon-
--	--	--

		<p>Ersatztherapie für mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung waren gestattet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Lebererkrankung oder -dysfunktion einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Positive Serologie für Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und/oder Hepatitis-C-Antikörpern (HCV-AB) zu Woche –2 (Visite S1) oder - Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) $\geq 2 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $\geq 1,2 \times$ ULN zu Woche –2 (Visite S1) 11. Gastrointestinale Erkrankung oder Eingriffe (einschließlich Chirurgie zur Gewichtsabnahme, z. B. Lap-Band oder gastrischer Bypass), die die Arzneimittelabsorption beeinflussen könnten. 12. Hämatologische oder Koagulationsstörung oder ein Hämoglobinspiegel $< 10,0$ g/dl (100 g/l) zu Woche –2 (Visite S1) 13. Aktive maligne Erkrankung, einschließlich jener, die eine Operation, Chemotherapie und/oder Bestrahlung in den vergangenen 5 Jahren erforderten. Patienten mit einer Vorgeschichte nicht-metastasierter Basal- oder Plattenepithelzellkarzinome der Haut und zervikalen Carcinoma in situ waren erlaubt. 14. Nicht erklärbarer CK-Spiegel $> 3 \times$ ULN zum Screening bis hin zur Randomisierung (d. h. nicht assoziiert mit einem kürzlichen Trauma oder körperlich anstrengende Aktivität). Patienten mit einer erklärbaren CK-Erhöhung mussten eine einzige Wiederholung der CK $\leq 3 \times$ ULN vor der Randomisierung gehabt haben. 15. Vorgeschichte des Missbrauchs von Drogen, Alkohol, 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. 16. 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. 17. Anwendung jeglicher experimenteller oder Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war. 18. Vorherige Teilnahme an einer vorangegangenen klinischen Studie zu Bempedoinsäure. 19. Anwendung jeglicher der folgenden Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder Pläne, diese Arzneimittel während der Studie anzuwenden: <ul style="list-style-type: none"> - Neue oder geplante Dosisänderung systemischer Kortikosteroide - Notwendigkeit von Mipomersen oder Lomitapid oder Apherese-Behandlung
--	--	--

		<p>20. Geplante Initiierung der folgenden Arzneimittel während der klinischen Studie oder Änderung der folgenden Arzneimittel vor der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Schilddrüsenersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Diabetes-Medikation (4 Wochen vor der Randomisierung) - Adipositas-Medikation (3 Monate vor der Randomisierung) <p>21. Angestellter oder Vertragspartner der Einrichtung, die die Studie durchführt, oder Familienmitglieder des Hauptprüfarztes, Ko-Prüfarztes oder Sponsors.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Das Screening wurde in 116 Studienzentren in Deutschland (12), Kanada (14), der Niederlande (13), Polen (15), dem UK (14) und den USA (48) durchgeführt; 114 Zentren randomisierten Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Bempedoinsäure</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums erhielten die in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmtablette für 52 Wochen.</p> <p>Placebo</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums erhielten die in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten entsprechende Placebo-Filmtabletten oral einmal täglich für 52 Wochen.</p> <p>Erlaubte lipidmodifizierende Therapie</p> <p>Patienten mussten eine stabile LMT-Dosierung einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens 4 Wochen vor dem Screening erhalten. Stabile LMT umfasste, war aber nicht beschränkt auf folgende Mono- oder Kombinationstherapien:</p> <p><i>Statine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atorvastatin (Lipitor, Sortis) ○ Fluvastatin (Lescol) ○ Lovastatin (Mevacor, Altoprev) ○ Pravastatin (Pravachol) ○ Pitavastatin (Livalo, Lipostat) ○ Rosuvastatin (Crestor) ○ Simvastatin (Zocor) mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis ≤ 40 mg vor Protokolländerung 5 und < 40 mg nach Protokolländerung 5. <p><i>Selective Cholesterin- und/oder Gallensäureabsorptionshemmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cholestyramin/Colestyramin (Questran, Questran Light, Prevalite, Locholest, Locholest Light) ○ Colestipol (Colestid) ○ Colesevelam Hydrochlorid (Welchol, Cholestagel) ○ Ezetimib (Zetia, Ezetrol) <p><i>Fibrate</i></p> <p>(mussten mindestens 6 Wochen vor dem Screening stabil sein)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fenofibrat (Antara, Lofibra, Tricor, Triglide, Lipantil, Supralip)

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezafibrat (Bezalip) ○ Ciprofibrat (Modalim) <p><i>PCSK9-Inhibitoren</i> (Innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening verboten, aber als begleitende Behandlung ab Woche 24 [Visite T5] erlaubt)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alirocumab (Praluent) ○ Evolocumab (Repatha) <p><i>Andere</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ezetimib/Simvastatin-Kombinationen, bei denen Simvastatin-Dosen < 40 mg/Tag waren (Vytorin 10 mg/10 mg und 10 mg/20 mg, Inegy 10 mg/20 mg) ○ Atorvastatin/Ezetimib-Kombinationen (Atozet) <p>Gemfibrozil war während der Studie verboten. Mit der Anwendung von Protokolländerung 5 war Simvastatin in Dosierungen ≥ 40 mg/Tag einschließlich Simvastatin-beihaltende Behandlungen verboten.</p> <p>Nach der Randomisierung waren die LDL-C-Ergebnisse gegenüber den Prüfern verdeckt, um die Verblindung zu gewährleisten; die folgenden Grenzwerte wurden jedoch festgelegt, um die Prüfer zu informieren und die Möglichkeit der Anpassung des Regimes der Standardbehandlung des Patienten zu ermöglichen. Ab Woche 24 und für die Dauer der Studie informierte das zentrale Labor den Prüfer, wenn der LDL-C-Wert des Patienten > 170 mg/dl (4,4 mmol/l) und ≥ 25 % vom Baseline-Wert zu Woche 0 war. Bei Erhalt der Information vom zentralen Labor, dass der Patient die Kriterien des LDL-C-Grenzwertes erfüllte oder übertraf, konnte der Prüfer einen begleitenden Behandlungsplan initiieren.</p> <p>Die Patienten sollten alle jemals eingenommenen Statin-Medikamente mit Angabe der Indikation, der täglichen Gesamtdosis, des Beginn- und Enddatums der Verabreichung und, falls sie abgesetzt wurden, mit Angabe des Grundes für die Absetzung berichten.</p> <p>Alle während der Studie chronisch oder intermittierend eingenommenen Begleitmedikamente, sowie alle innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening eingenommenen Medikamente, wurden mit Angabe der Indikation, der täglichen Gesamtdosis sowie des Datums des Verabreichungsbeginns und -abbruchs aufgezeichnet.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>
--	--	--

6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt (Sicherheit)</p> <p>Allgemeine Sicherheit, die unerwünschte Ereignisse, klinische Laborwerte der Sicherheit, körperliche Untersuchung, Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG) umfasste.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Folgende Hauptwirksamkeitsendpunkte wurden sequentiell in einem hierarchischen Verfahren zu Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Wirksamkeitsendpunkt) 2. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline 3. Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline 4. Prozentuale Änderung des TC zu Woche 12 gegenüber Baseline 5. Prozentuale Änderung des Apo B zu Woche 12 gegenüber Baseline 6. Prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Änderung oder Änderung gegenüber Baseline von LDL-C, HDL-C, TGs, TC, Nicht-HDL-C, hsCRP und Apo B zu anderen im Protokoll geplanten Zeitpunkten; der Anteil der Patienten mit Erreichen eines LDL-C < 70 mg/dl zu Woche 12, 24 und 52 und die Auswertung der Patienten, die eine zusätzliche begleitende LMT nach der Randomisierung benötigen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Etwa zwei Wochen vor Tag 1 des Behandlungszeitraums fand eine Screening-Visite (Visite S1) statt.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums fand zu Beginn an Tag 1 (Visite T1), zu Woche 4 (Visite T2), zu Woche 8 (Visite T3), zu Woche 12 (Visite T4), zu Woche 24 (Visite T5), zu Woche 36 (Visite T6) und am Ende der Behandlung zu Woche 52 oder bei Abbruch (Visite T7, EOS) jeweils eine Visite statt.</p> <p>Zum Screening wurden Demografie, medizinische Vorgeschichte, HeFH-Status, Begleitmedikation, Gewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, Vitalparameter, Serologie, Schwangerschaft (Serum) oder FSH, TSH, Labortests zur klinischen Sicherheit, nüchterne Basis-Lipide und HbA_{1c} erfasst. Ein Schwangerschaftstest im Urin und die Sammlung einer genetischen Probe erfolgten zu Visite T1.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums wurden begleitende Medikation und unerwünschte Ereignisse zu jeder Visite erfasst und die Patienten zu Ernährung und Sport beraten. Eine körperliche Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG wurden zu Beginn (Visite T1) und am Ende (Visite 7/EOS) des Behandlungszeitraums durchgeführt.</p>

		<p>Die Erfassung von Körpergewicht, Vitalparametern, nüchternen Basis-Lipiden und Compliance sowie Labortests zur klinischen Sicherheit erfolgten zu den Visiten T1, T2, T3, T4, T5, T6 und T7/EOS.</p> <p>HbA_{1c} wurde zu den Visiten T1, T4 und T7/EOS untersucht, Apo B und hsCRP zu den Visiten T1, T4, T5 und T7/EOS. Proben für die PK wurden zu den Visiten T4, T5 und T7/EOS entnommen.</p> <p>Zusätzlich erfolgten für Patienten mit Sivastatin 40 mg/Tag zu Woche 16 (T4.1) und zu Woche 28 (Visite T5.1) zusätzliche Visiten im Studienzentrum und zu Woche 20 und Woche 32 jeweils ein Telefoninterview. Zu jeder dieser zusätzlichen Visiten wurden Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst; zu den Visiten im Studienzentrum wurden außerdem Labortests zur klinischen Sicherheit und einer Beratung zu Ernährung und Sport durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurde der Einschluss von 1.950 Patienten in die Studie mit 1.300 zu Bempedoinsäure randomisierten und 650 zu Placebo randomisierten Patienten geplant. Die Fallzahl wurde gewählt, um mit einer Power von 95 % das absolute Risiko bei der Detektion unerwünschter Ereignisse zu bestimmen, die in ähnlichen Raten auftreten wie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) in der Placebo-Gruppe der abgeschlossenen Langzeit-Sicherheitsstudie zum PCSK9-Inhibitor Alirocumab.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Bempedoinsäure oder entsprechendem Placebo mittels IWRS randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko (Diagnose einer HeFH) und Statin-Dosis zu Baseline. Die Statin-Dosis basierte auf der durchschnittlichen täglichen Dosis des Statins zur Randomisierung.</p> <p><i>Kategorien der Statin-Dosis zu Baseline:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Statine hoher Intensität: Atorvastatin 40 – 80 mg; Rosuvastatin 20 – 40 mg • Statine moderater Intensität: Atorvastatin 10 – 20 mg; Rosuvastatin 5 – 10 mg; Simvastatin 20 – 40 mg (mit Protokolländerung 5 war Simvastatin in Dosierungen

		<p>≥ 40 mg/Tag in der Studie nicht erlaubt); Pravastatin 40 – 80 mg; Lovastatin 40 mg; Fluvastatin XL 80 mg; Fluvastatin 40 mg; Pitavastatin 2 – 4 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statine niedriger Intensität: Simvastatin 10 mg; Pravastatin 10 – 20 mg; Lovastatin 20 mg; Fluvastatin 20 – 40 mg; Pitavastatin 1 mg. Statine niedriger Intensität umfassten auch Patienten mit Statinen niedriger Dosierungen in alternierenden Regimen (z. B. jeden zweiten Tag oder spezifische Häufigkeit pro Woche). <p><i>Randomisierungsstrata:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HeFH (mit/ohne ASCVD)</th> <th>ASCVD (ohne HeFH)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HeFH + Statine niedriger Intensität</td> <td>ASCVD + Statine niedriger Intensität</td> </tr> <tr> <td>HeFH + Statine moderater Intensität</td> <td>ASCVD + Statine moderater Intensität</td> </tr> <tr> <td>HeFH + Statine hoher Intensität</td> <td>ASCVD + Statine hoher Intensität</td> </tr> </tbody> </table>	HeFH (mit/ohne ASCVD)	ASCVD (ohne HeFH)	HeFH + Statine niedriger Intensität	ASCVD + Statine niedriger Intensität	HeFH + Statine moderater Intensität	ASCVD + Statine moderater Intensität	HeFH + Statine hoher Intensität	ASCVD + Statine hoher Intensität
HeFH (mit/ohne ASCVD)	ASCVD (ohne HeFH)									
HeFH + Statine niedriger Intensität	ASCVD + Statine niedriger Intensität									
HeFH + Statine moderater Intensität	ASCVD + Statine moderater Intensität									
HeFH + Statine hoher Intensität	ASCVD + Statine hoher Intensität									
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).</p>								
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, wurden zur verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation am Tag 1 (Visite T1) randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).</p>								
11	Verblindung									
11a	<p>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>	<p>Die Verabreichung der Studienmedikation war 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>Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TG, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung einschließlich jeglicher Plasmakonzentrationen des Bempedoinsäure-Analyten (ETC-1002) und seiner Metabolite (ESP15228) könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.</p> <p>Klinische kardiovaskuläre und tödliche Endpunkte, einschließlich aller Endpunkte der schweren kardiovaskulären Ereignisse und schweren nicht-kardiovaskulären Ereignisse, wurden von einem</p>								

		unabhängigen verblindeten Clinical Event Committee (CEC) unter Verwendung standardisierter Definitionen begutachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurde Bempedoinsäure als 180-mg-Filmtabletten in 35er- oder 100er-Flaschen bereitgestellt. Das entsprechende Placebo war in seiner physischen Erscheinung und in der Verpackung identisch und wurde in 35er- oder 100er-Flaschen bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende Populationen wurden für die Analysen definiert:</p> <p>Die <u>Sicherheitspopulation</u> umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Sicherheitspopulation wurde für demographische und Baseline-Charakteristika, Behandlungsexposition, Begleitmedikation und alle Sicherheitszusammenfassungen verwendet. Die Patienten in der Sicherheitspopulation wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugeordnet, unabhängig von ihrer randomisierten Behandlung.</p> <p>Das <u>vollständige Analyseset</u> (FAS), auch bekannt als Intention-to-treat (ITT)-Set, umfasste alle randomisierten Patienten. Das FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen und Zusammenfassungen der Disposition, Demographie und Baseline-Charakteristika verwendet. Die Patienten im FAS wurden in ihre randomisierte Behandlungsgruppe zugeordnet.</p> <p>Die <u>PK-Konzentration-Population</u> umfasste alle Patienten aus der Sicherheitspopulation, die mindestens eine PK-Untersuchung hatten. Diese Patienten wurden für Zusammenfassungen der PK-Konzentration ausgewertet, es sei denn, es wurden größere Protokollabweichungen festgestellt, die sich auf die Daten hätten auswirken können, oder es fehlten wichtige Informationen zur Dosierung oder Probenahme.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 20.1 nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) kodiert. Die Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse umfasste nur während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse, 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>Die Anzahl und Prozentsätze der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wurden insgesamt und nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zusammenfassungen erfolgten nach SOC und/oder 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 UESI (metabolische Azidose, Hypoglykämie, hepatische Ereignisse, muskuläre Ereignisse, neues Auftreten oder</p>

		<p>Verschlechterung eines Diabetes, renale Ereignisse, Kreatinkinase erhöht und neurokognitive/neurologische Ereignisse). Es wurden auch Zusammenfassungen nach maximalem Schweregrad (mild, moderat, schwer) erstellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, unabhängig vom Zeitpunkt im Verhältnis zur ersten und letzten Dosis der Studienmedikation, wurden in Listen nach Patienten zusammengefasst.</p> <p>Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse wurden auch für Patienten erstellt, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie eine durchschnittliche tägliche Dosis Simvastatin von 40 mg oder mehr erhielten. Zusammenfassungen von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden außerdem für relevante Subgruppen erstellt.</p> <p>Klinische kardiovaskuläre Endpunkte</p> <p>Begutachtete klinische kardiovaskuläre und tödliche Endpunkte wurden nach Ereignistyp und Behandlungsgruppe zusammengefasst und in einer Auflistung nach Patienten aufgeführt.</p> <p>Weitere Sicherheitsanalysen</p> <p>Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurden außerdem Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und Elektrokardiogramm ausgewertet.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde das FAS verwendet, wobei die Patienten in ihre randomisierte Gruppe eingeschlossen wurden, unabhängig von der Behandlung, die sie tatsächlich erhielten.</p> <p><i>Hauptwirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Folgende Hauptwirksamkeitsendpunkte wurden sequentiell in einem hierarchischen Verfahren zu Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Wirksamkeitsendpunkt) 2. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline 3. Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline 4. Prozentuale Änderung des TC zu Woche 12 gegenüber Baseline 5. Prozentuale Änderung des Apo B zu Woche 12 gegenüber Baseline 6. Prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline <p>Die Endpunkte wurden sequentiell in der oben angegebenen Reihenfolge auf einem Alpha-Level von 0,05 getestet. Jeder Endpunkt wurde nur getestet, wenn der vorherige Endpunkt statistische Signifikanz erreichte.</p>
--	--	--

		<p>Die für jeden jeweiligen Endpunkt getestete klinische Hypothese war, dass die Zugabe von Bempedoinsäure zu anderen LMT (einschließlich Statinen) zu einer höheren Verringerung der jeweiligen Lipidwerte führte als die lipidmodifizierende Therapie allein.</p> <p>Die prozentualen Änderungen des LDL-C, Nicht-HDL-C, TC und Apo B wurden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, wobei die Behandlungs- und Randomisierungsstrata (kardiovaskuläres Risiko des Patienten und Statin-Dosis zu Baseline) als Faktoren und die jeweiligen Baseline-Werte als Kovariate verwendet wurden. Als Baseline-Werte wurde der Durchschnitt des letzten Screenings und des Prädosierungswert an Tag 1/Woche 0 definiert. Wenn nur eine Untersuchung/ein Wert verfügbar war, wurde dies als Baseline-Wert verwendet.</p> <p>Für hsCRP wurde eine nichtparametrische Analyse (Wilcoxon-Rang-Summen-Test) mit Hodges-Lehmann-Schätzungen und Konfidenzintervall (KI) durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeitsdaten (tatsächlicher Wert, Änderung und prozentuale Änderung gegenüber Baseline) aller Visiten wurden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p>Fehlende Daten für die im hierarchischen Verfahren eingeschlossenen Wirksamkeitsendpunkte wurden mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells (PMM) imputiert, um verschiedene Imputationsstrategien zu spezifizieren, je nachdem, ob der Patient noch in Studienbehandlung war. Der ANCOVA-Output umfasste den Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least square mean, LS-Mean) mit SE für jede Behandlungsgruppe sowie den Placebo-korrigierten LS-Mean und dessen 95%-KI- und p-Wert.</p> <p><i>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Die prozentuale Änderung oder Änderung der LDL-C-, Nicht-HDL-C-, TC-, Apo B- und hsCRP-Werte zu anderen im Protokoll geplanten Zeitpunkten wurde mit derselben ANCOVA-Methode wie für den primären Endpunkt analysiert. Darüber hinaus wurden prozentuale Änderungen des LDL-C zu den Wochen 24 und 52 gegenüber Baseline für Patienten im FAS analysiert, die bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt keine zusätzliche lipidsenkende Therapie erhielten. Es wurden nur beobachtete Daten verwendet, ohne Imputation für fehlende Daten.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die zu den Wochen 12, 24 und 52 LDL-C < 70 mg/dl erreichten, wurde ebenfalls nach Behandlungsgruppe zusammengefasst und mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Die Prozentsätze basierten auf der Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen LDL-C-Wert hatten (d.h. es wurden nur beobachtete Daten verwendet).</p> <p>TGs und HDL-C zu den Wochen 12, 24 und 52 wurden ebenfalls für das FAS zusammengefasst. Für jeden Parameter zu jedem Zeitpunkt wurden der Wert des Parameters und die prozentuale Änderung des Parameters gegenüber Baseline nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>
--	--	---

		<p>Die Baseline für die Lipidparameter wurde definiert als der Durchschnitt der Werte beim Screening (Woche -2) und an Tag 1/Woche 0 vor der Dosis (d.h. die letzten beiden nicht fehlenden Werte an oder vor Tag 1). Für Apo B und hsCRP wurde der Wert an Tag 1 vor der Dosis verwendet.</p> <p>Untersuchung der Pharmakokinetik</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von ETC-1002 und ESP15228 wurden mit validierten Methoden bestimmt. Deskriptive Statistiken für die Plasmakonzentrationen von ETC-1002 und ESP15228 wurden für jede Visite (Wochen 12, 24 und 52) für Patienten mit einer PK-Untersuchung zusammengefasst. Es wurden nur beobachtete Falldaten verwendet (keine Imputation für fehlende Daten). In allen Datenpräsentationen (mit Ausnahme der Listings) wurden Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze auf Null gesetzt. In den Listings wurden Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze als niedriger als das untere Quantifizierungslimit (< LLQ) angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse der Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse für die im hierarchischen Verfahren eingeschlossenen Wirksamkeitsendpunkte wurde unter Verwendung des ANCOVA-Modells mit abgeleitetem Stratum anstelle des für die Randomisierung verwendeten IWRS-Stratums durchgeführt. Einzelheiten zur Ableitung des Stratums unter Verwendung von Begleitmedikation und Anamnese sind im SAP enthalten. Eine Shift-Tabelle, die IWRS- und abgeleitetes Randomisierungsstratum vergleicht, wurde ebenfalls erstellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen, die nur auf beobachteten Falldaten basierten (keine Imputationen für fehlende Daten), wurden ebenfalls mit dem FAS durchgeführt.</p> <p>Eine On-Treatment-Analyse wurde unter Verwendung von Daten durchgeführt, die nur während des Behandlungszeitraums erhoben wurden (d.h. bis zum Datum der letzten Dosis der Studienmedikation + 7 Tage), wobei die Sicherheitspopulation für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte verwendet wurde.</p> <p>Für alle Wirksamkeitsendpunkte (LDL-C, Nicht-HDL-C, TC, Apo B, hsCRP, HDL-C und TG), bei denen der On-Treatment-Ansatz verwendet wurde, wurden Zusammenfassungen zu jeder Visite erstellt.</p> <p>Subgruppenanalysen der Sicherheit und der LDL-C-Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich; weiblich) • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) • kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD]; nur ASCVD) • Statin-Dosis zu Baseline (niedrig; moderat; hoch) • Ethnie (Weiß; Nicht-Weiß)

		<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 100 mg/dl; ≥ 100 mg/dl) (nur Wirksamkeit) • Vorgeschichte eines Diabetes (Ja; Nein) • BMI (< 25 kg/m²; 25 kg/m² bis < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) • Region (Nordamerika; Europa) <p>Post-hoc-Analysen:</p> <p>Zur weiteren Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bempedoinsäure wurden die folgenden Post-hoc-Ergebnisse generiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts auf der Grundlage einer Subgruppe, die die Statin-Gruppen mit niedriger und mittlerer Intensität zu Baseline kombiniert im Vergleich zur Statin-Gruppe mit hoher Intensität • Zusammenfassung der LMT-Anwendung zu Baseline • Zusammenfassende Tabelle der unerwünschten Ereignisse, die mit einem Unterschied ≥ 1 % zwischen den Gruppen auftraten • Zusammenfassende Tabelle zu Patienten mit wiederholten und bestätigten Erhöhungen der AST, ALT und CK. Die Tabelle umfasst Patienten mit wiederholten und bestätigten Erhöhungen, Patienten mit Erhöhungen bei der letzten Studien- oder Behandlungsvisite und Patienten mit einem zweiten Auftreten der Erhöhungen, auch wenn diese bei der Wiederholungsuntersuchung nicht erhöht waren. • Zusammenfassende Tabelle der UESI, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden 3.395 Patienten gescreent und 2.230 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder zu Bempedoinsäure (n = 1.488) oder Placebo (n = 742) randomisiert. Ein in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierter Patient erhielt keine Dosis der Studienmedikation. Die meisten Patienten beendeten die Studie.</p> <p>Siehe Flow-Chart.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Bempedoinsäure</p> <p>a) n = 1488 b) n = 1487 (mindestens eine Dosis), n = 1142 (vollständige Behandlung) c) n = 1487</p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 742 b) n = 742 (mindestens eine Dosis), n = 600 (vollständige Behandlung) c) n = 742</p>

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 21.01.2016 Studienende: 21.02.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase Apo B: Apolipoprotein B ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) AST: Aspartat-Aminotransferase CABG: koronare Bypassoperation (coronary artery bypass graft) CEC: Komitee für klinische Ereignisse (Clinical Event Committee) CHD: koronare Herzkrankheit CK: Kreatinkinase eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate EKG: Elektrokardiogramm EOS: Studienende (end of study) FAS: vollständiges Analyseset FDA: Food and Drug Administration HbA_{1c}: Hämoglobin A1C HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis B surface antigen) HCV-AB: Hepatitis-C-Antikörper (hepatitis C antibodies) HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein IWRS: Interactive Web Response System KI: Konfidenzintervall LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin LLQ: untere Limit der Quantifizierung LMT: lipidmodifizierende Therapie LS: kleinste Quadrat (least square) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) PCI: perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention) PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9</p>		

PK: Pharmakokinetik
PMM: Pattern-Mixture-Modell
PT: bevorzugter Begriff (Preferred term)
SAP: statistischer Analyseplan
SE: Standardfehler (standard error)
SOC: Systemorganklasse
TC: Gesamtcholesterin
TG: Triglyceride
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
UK: Vereinigtes Königreich
ULN: Oberer Normwert
USA: Vereinigte Staaten von Amerika
WHO: World Health Organization

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

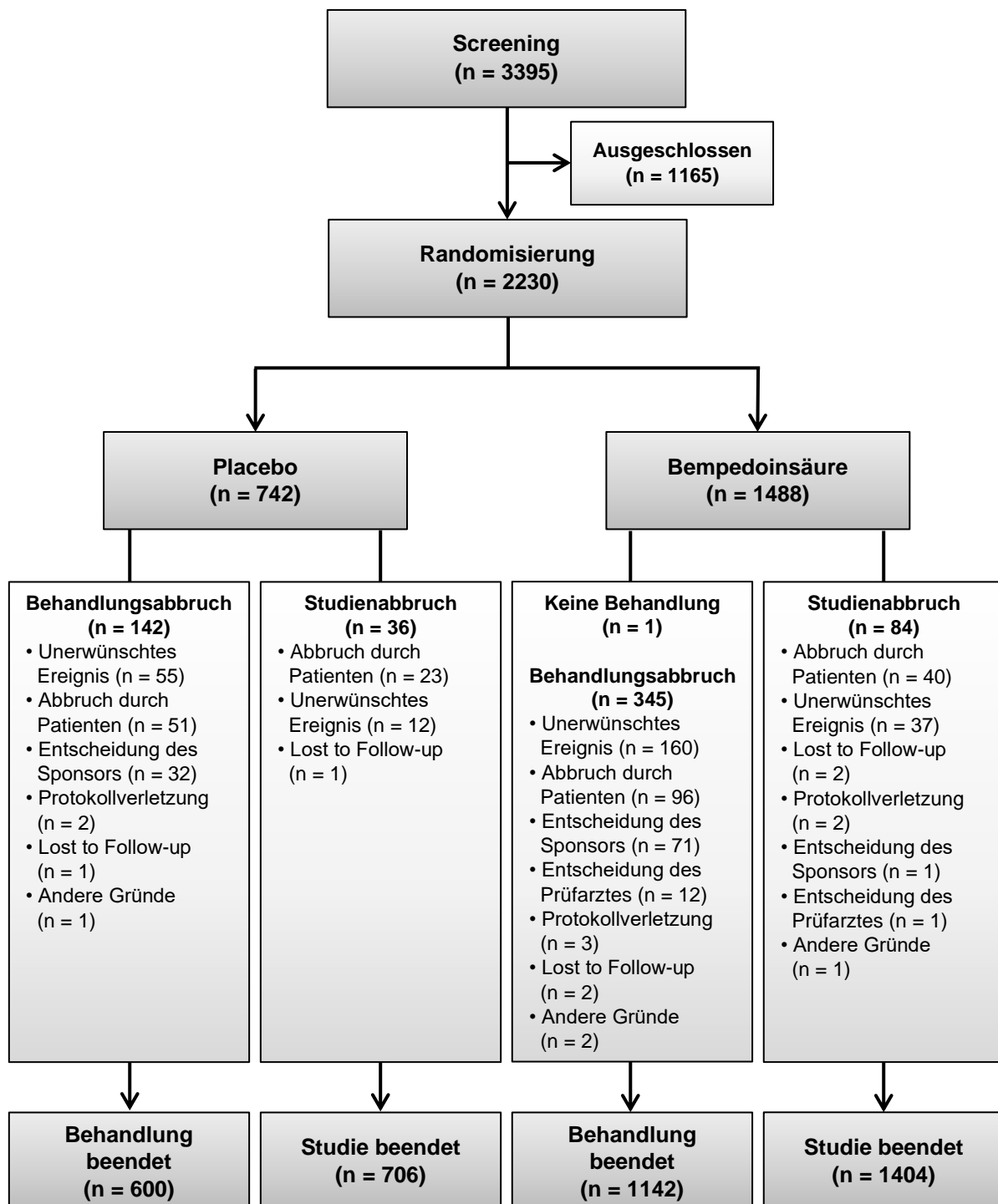


Abbildung 4-313: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR HARMONY

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR WISDOM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CLEAR WISDOM ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bempedoinsäure (ETC-1002) in Patienten mit Hyperlipidämie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die durch ihre lipidmodifizierende Therapie nicht adäquat kontrolliert sind.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der 12-wöchigen Wirksamkeit von Bempedoinsäure 180 mg/Tag versus Placebo bei der Verringerung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) in Patienten mit Hyperlipidämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mit zugrunde liegender heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH] und/oder atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung [ASCVD]), die durch ihre maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie (LMT) nicht adäquat kontrolliert sind.</p> <p>Sekundäre Studienziele waren die Untersuchung der Wirkung einer 24-wöchigen Behandlung mit Bempedoinsäure 180 mg/Tag versus Placebo auf LDL-C und die Untersuchung der Wirkung von Bempedoinsäure 180 mg/Tag versus Placebo auf Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Nicht-HDL-C), Gesamtcholesterin (TC), hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Apolipoprotein B (Apo B) nach 12 Wochen Behandlung.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Untersuchung der Wirkung einer Langzeitbehandlung (52 Wochen) mit Bempedoinsäure 180 mg/Tag versus Placebo auf LDL-C, Nicht-HDL-C, TC, HDL-C, Triglyceride (TGs), hsCRP und Apo B und die Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit (52 Wochen) von Bempedoinsäure 180 mg/Tag im Vergleich zu Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie CLEAR WISDOM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Die Studie besteht aus einem Screening-Zeitraum von etwa einer Woche, einem vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-in-Zeitraum und einem 52-wöchigen doppelblinden, randomisierten Behandlungszeitraum.</p> <p><i>Screening-Zeitraum</i></p> <p>Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (mit zugrunde liegender HeFH und/oder ASCVD) und Hyperlipidämie, die mit ihrer LMT, die eine maximal tolerierte Statin-Dosis allein oder in Kombination mit anderen LMTs umfasst, nicht adäquat behandelt sind, waren für das Screening geeignet. Die Patienten begannen das Screening zu Woche -5 (Visite S1), etwa fünf Wochen vor der Randomisierung.</p>

		<p>Den Patienten wurde geraten, eine lipidsenkende Diät gemäß den lokalen und regionalen Leitlinien zu verfolgen, und sie wurden dazu ermutigt, während der Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p> <p>Das einwöchige Screening konnte um weitere vier Wochen verlängert werden, wenn dies zur Anpassung der medizinischen Hintergrundbehandlung oder aus anderen im Protokoll spezifizierten Gründen notwendig war.</p> <p><i>Placebo-Run-In-Zeitraum</i></p> <p>Geeignete Patienten begannen zu Woche –4 (Visite S2) die Behandlung mit dem einfachblinden Placebo der Studie. Die Patienten sollten ihre LMT, lipidsenkende Diät und Sportprogrammroutine aufrechterhalten.</p> <p><i>52-wöchiger Behandlungszeitraum</i></p> <p>Zu Tag 1 wurden diejenigen Patienten, die die Eignungskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder doppelblind Bempedoinsäure 180 mg oder Placebo einmal täglich für 52 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung war nach dem kardiovaskulären Risiko des Patienten (ASCVD allein; HeFH mit oder ohne ASCVD) und der Statin-Dosis zu Baseline (hoch, moderat, niedrig) stratifiziert, mit insgesamt sechs Strata.</p> <p>Randomisierte Patienten setzten die Studie fort, bis sie Woche 52 beendeten (Visite T7 oder Visite zum Studienende [End-of-Study, EOS]). Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, wurden um die Fortsetzung der Nachverfolgung bezüglich der Sicherheit unter Verwendung des im Protokoll spezifizierten Zeitplans für die Visiten und Prozeduren gebeten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 22.09.2016 wurde dreimal geändert:</p> <p><u>Protokolländerung 1 (18.01.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Definition echter Abstinenz bei den Einschlusskriterien. <p><u>Protokolländerung 2 (22.03.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Textes zum Wirkmechanismus von Bempedoinsäure basierend auf neuen Informationen. • Verringerung des geplanten Patienteneinschlusses von 750 zu 525 mit 350 zu Bempedoinsäure 180 mg und 175 zu entsprechendem Placebo randomisierten Patienten. Die Verringerung der Fallzahl hatte keinen Einfluss auf die statistische Power bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte, da diese Studie ursprünglich überdimensioniert war, um eine hohe Anzahl für das Sicherheitsexpositionsdatenset zu gewährleisten. Bei einer Fallzahl von 350 randomisierten Patienten in der Bempedoinsäure-180-mg-Gruppe und 175 randomisierten Patienten in der Placebo-Gruppe wird eine Power von mehr als 95 % erwartet, um einen Unterschied von 15 % in der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu detektieren. Diese Berechnung basiert auf

		<p>einem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzlevel von 5 % ($\alpha = 0,05$) und einer gesamten Standardabweichung von 15 %. Text und Abbildungen mit Patientenzahlen wurden entsprechend aktualisiert. Änderung der Patientenzahlen rückgängig gemacht in Protokolländerung 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Anforderung, dass Strata (Statin-Dosis und Patientenstatus) nicht gedeckelt werden konnten, um adäquate Patientenzahlen sicherzustellen, falls ein Ungleichgewicht auftritt. • Anpassung der sekundären und tertiären Endpunkte sowie Ergänzung von Sicherheitsendpunkten, um die statistischen Tests und Analysen genauer zu beschreiben. • Ergänzung zusätzlicher klinischer und telefonischer Visiten für Patienten, die Simvastatin 40 mg einnehmen, basierend auf einer Forderung der Food and Drug Administration (FDA). • Ergänzung implantierbarer, injizierbarer oder topischer Methoden als erlaubte Formen der hormonellen Verhütung. • Ergänzung der Anforderung, dass Frauen zwei statt einer Form der akzeptablen Verhütung anwenden, basierend auf einer Forderung des Gutachtens der European Heads of Medicines Agency's Voluntary Harmonization Procedure für ein anderes von Esperion gesponsertes Protokoll. Diese Änderung dient der Aufrechterhaltung der Konsistenz zwischen Protokollen und basiert nicht auf neuen Daten zu Bempedoinsäure. • Ergänzung zusätzlicher Nüchtern-LDL-C-Untersuchungen (Woche -1 [Visite S3]; ≥ 70 mg/dl [1,8 mmol/l]) nach dem Run-in-Zeitraum zu den Einschlusskriterien. Entfernung der Erlaubnis zur Wiederholung einer Screening-LDL-C-Untersuchung nach Visite S1. • Klarstellung des zeitlichen Ablaufs der Sammlung von Lipidwerten in Bezug auf Injektionen von PCSK9-Inhibitoren, um sicherzustellen, dass die Lipidwerte bei Talspiegeln der PCSK9-Inhibitoren erhalten werden. • Weitere Definition der Einschlusskriterien zu peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankungen. • Ergänzung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² als Ausschlussgrund bei Patienten, die Simvastatin einnehmen, basierend auf einer Forderung der FDA. • Ausschluss von Patienten, die in die Studie eines experimentellen siRNA-Inhibitors von PCSK9 eingeschlossen wurden, basierend auf der langen Halbwertszeit des experimentellen siRNA-Inhibitors Inclisiran. • Klarstellung des Zeitraums, in dem die Patienten nicht die Absicht haben sollten schwanger zu werden. • Änderung des 3-monatigen Zeitraums, in dem die folgenden Medikamente vor dem Screening nicht verwendet werden sollten, basierend auf der Halbwertszeit dieser Medikamente: Erweiterung von Mipomersen auf 6 Monate, Verringerung von Simvastatin auf 4 Wochen und Verringerung des Zeitraums für
--	--	---

		<p>die Verwendung von Adipositas-Medikation von 3 Monaten auf 4 Wochen vor der Randomisierung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der optionalen genetischen Probenahme. • Entfernung der Sammlung von Reserveproben. • Entfernung der Sammlung von Pharmakokinetik (PK)-Proben zu Tag 1 und Klarstellung, dass die Sammlung zu den Visiten, bei denen PK-Proben gesammelt werden, vor der Dosis erfolgen muss. • Ergänzung von Zeitfenstern zu allen Visiten (z. B. ± 3 oder ± 7 Tage) • Entfernung des Herstellerkontaktdetails aus dem Protokoll und Verweis auf das pharmazeutische Handbuch. • Anpassung der Überwachung und des Managements der Kreatinkinase (CK)-Werte für asymptomatische Patienten basierend auf einer Forderung der FDA • Anpassung der statistischen Abschnitte, um das Signifikanzlevel, die Standardabweichung und die Methoden zur Imputation fehlender Daten klarzustellen. • Ergänzung von Details, um den Zeitraum und den Berichtprozess für die Sammlung unerwünschter Ereignisse klarzustellen, wo im Protokoll notwendig. • Ergänzung der Abschnitte mit den Titeln “Definition of Serious Adverse Event Events or Outcomes not Qualifying as Serious Adverse Events” und “Clinical Laboratory Assessments as Adverse Events and Serious Adverse Events” zum Protokoll. • Administrative Änderungen zur Korrektur von Inkonsistenz, Ergänzung von Klarstellungen oder Korrektur von Fehlern, wo im Protokoll notwendig. <p><u>Protokolländerung 3 (09.05.2017)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatin mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 40 mg oder mehr wurde als verbotene Medikation hinzugefügt. Das Protokoll wurde angepasst, um die Studienvisiten zu Woche 16, 20, 28 und 32 zu entfernen, die nur für Patienten waren, die Simvastatin 40 mg/Tag einnahmen. Ein Brief mit Anweisungen, wie mit den Patienten, die Simvastatin 40 mg/Tag einnehmen, fortzufahren ist, wurde allen Prüfarzten übermittelt. • Erhöhung der einzuschließenden Patienten von etwa 525 zu etwa 750 (500 mit Bempedoinsäure, 250 mit Placebo) wie im ursprünglichen Protokoll und in Protokolländerung 1. Der Grund für die Erhöhung der Patienten war die Entscheidung zum Abbruch der Studienmedikation bei Patienten, die Simvastatin in durchschnittlichen täglichen Dosierungen von ≥ 40 mg über das Bempedoinsäure-Programm, die zu einer geringeren Sicherheitsdatenbank als ursprünglich geplant, führte. Basierend auf dieser Entscheidung wurde die Fallzahl dieser Studie wieder zurück auf die ursprüngliche Fallzahl von 750 Patienten erhöht, um sicherzustellen, dass die Sicherheitsdatenbank ausreichend groß für die Zulassung in einer LDL-C-senkenden Indikation war.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Anforderung einer Behandlungs-Compliance von $\geq 80\%$ während des Run-in-Zeitraums sich auf die durchschnittliche Compliance über den gesamten Run-in-Zeitraum bezieht. (Zu Visiten S3 und T1 gemessene Compliance) • Korrektur des Zeitfensters für Woche 24 innerhalb des Protokolltextes und Anhang 1, Zeitplan der Ereignisse, um 168 ± 7 Tage widerzuspiegeln. • Aktualisierung der Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, um Hospitalisierungen für bereits geplante chirurgische Eingriffe und/oder wählbare chirurgische Eingriffe einzuschließen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Geeignete Patienten mit Hyperlipidämie mussten folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung vor jeglichen studienspezifischen Verfahren 2. Alter ≥ 18 Jahre oder volljährig gemäß den regionalen Gesetzen, je nachdem was zu Woche -5 (Visite S1) höher war. 3. Männer und nicht schwangere, nicht stillende Frauen. 4. Anforderungen an Frauen bezüglich Verhütung: <ul style="list-style-type: none"> - Natürlich postmenopausal (vom Patienten berichtet, definiert als älter als 55 Jahre und ≥ 1 Jahr ohne Menstruation, < 55 Jahre und ohne Menstruation mit Follikel-stimulierendem Hormon $\geq 40,0$ IU/l) oder chirurgisch steril einschließlich Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubenligation. - Gebärfähige Frauen mussten bereit sein, zwei angemessene Methoden der Verhütung anzuwenden (außer sie stimmten zu, der Definition der echten Abstinenz zu folgen). Die Mindestanforderung für angemessene Verhütung war, dass sie zu Tag 1 begann und während des Studienzeitraums und für ≥ 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation fortgesetzt wurde. Angemessene Verhütungsmethoden umfassten orale, implantierbare, injizierbare oder topische Verhütungsmedikationen; die Platzierung eines Intrauterinpressars mit oder ohne Hormone; Barrieremethoden einschließlich Kondom oder Okklusivkappe mit spermizidem Schaum oder spermizidem Gelee; vasktomierte männliche Partner, wenn dies der einzige Partner des Patienten war; oder echte Abstinenz, wenn diese mit dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten 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).

		<p>Es gab keine protokollspezifischen Verhütungsanforderungen für Männer, deren Partnerinnen schwanger werden konnten.</p> <p>5. Nüchtern-LDL-C zu Woche -5 (Visite S1) \geq 100 mg/dl (2,6 mmol/l) und Nüchtern-LDL-C zu Woche -1 (Visite S3) \geq 70 mg/dl (1,8 mmol/l)</p> <p>6. Hohes kardiovaskuläres Risiko, definiert als:</p> <p>HeFH-Diagnose entweder anhand einer Genotypisierung oder anhand klinischer Untersuchungen unter Verwendung der World-Health-Organization (WHO)-Kriterien/ Dutch-Lipid-Clinical-Network-Kriterien mit einem Score $>$ 8 Punkten oder der Simon-Broome-Register-Diagnosekriterien mit einer Untersuchung der „Definite HeFH“. Patienten mit einer HeFH-Diagnose konnten eine bestehende koronare Herzkrankheit (CHD) oder CHD-Risikoäquivalente haben oder nicht.</p> <p>ODER ASCVD (mit bestehender CHD oder CHD-Risikoäquivalenten)</p> <p>Dokumentierte Vorgeschichte einer CHD einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akuter Myokardinfarkt - Stiller Myokardinfarkt - Instable Angina pectoris - Verfahren der koronaren Revaskularisation (z. B. perkutane Koronarintervention [PCI] oder koronare Bypassoperation [CABG]) - Klinisch signifikante CHD, die durch invasive oder nicht-invasive Tests (z. B. Koronarangiographie, Laufband-Belastungstest, Belastungsechokardiographie oder nukleare Bildgebung) diagnostiziert wurde. <p>Dokumentierte CHD-Risikoäquivalente (einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, definiert als <ul style="list-style-type: none"> o periphere vaskuläre Erkrankung mit Symptomen der Claudicatio oder Ischämie der ruhenden Extremität mit jeweiligem Ankle-Brachial-Index $<$ 0,9 bei Durchführung in einem Gefäßlabor o \geq 50 % Stenose im Angiogramm (einschließlich computertomografischer Angiografie) o Periphere arterielle Revaskularisation (chirurgisch oder perkutan) mehr als 90 Tage vor Visite S1 o Amputation der unteren Extremität wegen des Auftretens einer peripheren Gefäßerkrankung mehr als 90 Tage vor Visite S1 - Zerebrovaskuläre atherosklerotische Erkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> o Ischämischer Infarkt mehr als 90 Tage vor Visite S1 o Karotisendarterektomie, Karotis-Stenting oder mehr als 70%ige Stenose in einer Karotisarterie, bestimmt
--	--	---

		<p>durch Karotis-Ultraschall oder Angiogramm, mehr als 90 Tage vor Visite S1</p> <p>Anmerkung: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) durften an der Studie teilnehmen; T2DM wurde jedoch nicht als ein CHD-Risikoäquivalent betrachtet.</p> <p>7. Unter maximal tolerierter LMT einschließlich eines maximal tolerierten Statins entweder allein oder in Kombination mit anderen LMTs, mit stabilen Dosierungen für mindestens 4 Wochen vor dem Screening (6 Wochen für Fibrate; Gemfibrozil war jedoch gemäß den im Statin-Label definierten Anweisungen zur Ko-Verabreichung nicht erlaubt). Das maximal tolerierte Statin konnte andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung umfassen, einschließlich keine bis sehr geringe Dosierung, aber die Gründe dafür, warum kein Statin hoher Intensität verwendet wurde, mussten dokumentiert sein. Die maximal tolerierte LMT wurde durch den Prüfarzt anhand seines medizinischen Urteils und den verfügbaren Quellen einschließlich der vom Patienten selbst berichteten LMT-Vorgeschichte bestimmt.</p> <p>Anmerkung: Patienten konnten jegliche verfügbare LMT bis auf die unten gelisteten Ausnahmen bekommen, solange sie für 4 Wochen vor Visite S1 stabil waren und jeden Tag um die gleiche Zeit eingenommen wurden. Im Fall der Anwendung eines PCSK9-Inhibitors musste der Patient 3 stabile Dosen erhalten haben und Studienvisiten mussten in Übereinstimmung mit dem Injektionsregime des PCSK9-Inhibitors geplant werden, sodass die Bestimmung der Lipidwerte für alle Visiten vor der Injektion des PCSK9-Inhibitors, aber nicht mehr als 48 Stunden vor der nächsten geplanten Injektion des PCSK9-Inhibitors stattfand. Patienten, die Studien- oder kommerzielle PCSK9-Inhibitoren absetzten, mussten ihre letzte Dosis mindestens 4 Monate vor Visite S1 erhalten haben.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nüchtern-Gesamt-TG ≥ 500 mg/dl (5,6 mmol/l) zu Woche -5 (Visite S1) 2. Niereninsuffizienz, nephritisches Syndrom oder eine Nephritis-Vorgeschichte einschließlich eGFR < 30 ml/min/1,73 m² laut der zentral im Labor bestimmten Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel zu Woche -5 (Visite S1) 3. Body-Mass-Index (BMI) ≥ 50 kg/m² 4. Kürzlicher (innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite [Woche -5 (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
--	--	--

		<p>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.</p> <p>5. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 160 mmHg und diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg nach ruhigem Sitzen für 5 Minuten. Anmerkung: Wenn die ursprünglichen Blutdruckwerte das spezifische Level erreichten oder überschritten, konnte eine zusätzliche Blutdruckmessung durchgeführt werden. Wenn die systolischen oder diastolischen Werte den Grenzwert erreichten oder überschritten, konnte der Patient das Screening nicht fortsetzen. Jedoch konnte nach Ermessen des Prüfarztes der Screening-Zeitraum bis zu 2 Wochen verlängert werden, um eine wiederholte qualifizierende Blutdruckmessung nach der Anpassung der Blutdruckmedikation(en) zu ermöglichen, vorausgesetzt der Patient war auf einer stabilen Dosis der Blutdruckmedikation für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung und die wiederholten Blutdruckmessungen erfüllten nicht die Ausschlusskriterien.</p> <p>6. Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ≥ 10 % zu Woche -5 (Visite S1)</p> <p>7. Unkontrollierte Hypothyreose einschließlich Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) $> 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) zu Woche -5 (Visite S1). Patienten mit einer stabilen Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie für mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung waren gestattet.</p> <p>8. Lebererkrankung oder -dysfunktion einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive Serologie für Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und/oder Hepatitis-C-Antikörpern (HCV-AB) zu Woche -5 (Visite S1) - Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) $\geq 2 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN zu Woche -5 (Visite S1). Wenn das Gesamtbilirubin $\geq 1,2 \times$ ULN war, wird eine indirekte (nicht konjugierte) Bilirubin-Reflex-Testung durchgeführt und wenn sie mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmte oder der Patient eine Gilbert-Syndrom-Vorgeschichte hatte, konnte der Patient für den Einschluss in Betracht gezogen werden. Anmerkung: Nach Ermessen des Prüfarztes konnte eine einzige Wiederholung der ALT- und/oder AST-Bestimmung vor der Randomisierung durchgeführt werden. Bei jenen Patienten, die einer Wiederholung der ALT- und/oder AST-Bestimmung hatten, wurde der Wert der Wiederholung zur Bestimmung der Eignung verwendet.
--	--	---

		<p>Wenn der Test auf Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber der Reflex-Test auf Hepatitis-C-RNA negativ war, konnten die Patienten eingeschlossen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Gastrointestinale Erkrankung oder Eingriffe (einschließlich Chirurgie zur Gewichtsabnahme, z. B. Lap-Band oder gastrischer Bypass), die die Arzneimittelabsorption beeinflussen könnten. 10. Hämatologische oder Koagulationsstörung oder ein Hämoglobinspiegel < 10,0 g/dl (100 g/l) zu Woche –5 (Visite S1) 11. Aktive maligne Erkrankung, einschließlich jener, die eine Operation, Chemotherapie und/oder Bestrahlung in den vergangenen 5 Jahren erforderten. Patienten mit einer Vorgeschichte nicht-metastasierter Basal- oder Plattenepithelzellkarzinome der Haut und zervikalen Carcinoma in situ waren erlaubt. 12. Nicht erklärbarer CK-Spiegel > 3 × ULN zum Screening bis hin zur Randomisierung (d. h. nicht assoziiert mit einem kürzlichen Trauma oder körperlich anstrengende Aktivität). Patienten mit einer erklärbaren CK-Erhöhung mussten eine einzige Wiederholung der CK ≤ 3 × ULN vor der Randomisierung gehabt haben. 13. Vorgeschichte des Missbrauchs von Drogen, Alkohol, 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. 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. 15. Anwendung jeglicher experimenteller oder Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen 16. Vorangegangene Teilnahme an einer klinischen Studie zu Bempedoinsäure von Esperion 17. Anwendung jeglicher der folgenden Arzneimittel oder Pläne, diese Arzneimittel während der Studie anzuwenden: <ul style="list-style-type: none"> - Neue oder geplante Dosisanpassung systemischer Kortikosteroide. Stabile Dosierungen (≥ 4 Wochen vor Visite S1) und topische Steroide waren erlaubt. - Inhibitoren des Cholesterinester-Transferproteins innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening (Woche –5, Visite S1) mit Ausnahme von Evaceptrapib innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening (Woche –5, Visite S1) - Mipomersen (6 Monate vor dem Screening, Woche –5, Visite S1) - Lomitapid (3 Monate vor dem Screening, Woche –5, Visite S1) - Simvastatin ≥ 40 mg/Tag (4 Wochen vor dem Screening, Woche –5, Visite S1)
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Red-Yeast-Rice-Extrakt beinhaltende Produkte sind nicht gestattet (2 Wochen vor dem Screening, Woche –5, Visite S1) <p>18. Geplante Initiierung der folgenden Arzneimittel während der klinischen Studie oder Änderung vor der Randomisierung (Tag 1, Visite T1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Schilddrüsenersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Diabetes-Medikation (4 Wochen vor der Randomisierung) - Adipositas-Medikation (4 Wochen vor der Randomisierung) <p>19. Fehlende Adhärenz (d. h. weniger als 80 % der geplanten Dosierungen) mit der Studienmedikation (einfachblinded Placebo) während des Run-in-Zeitraums</p> <p>20. Fehlende Verträglichkeit der Studienmedikation (einfachblinded Placebo) während des Run-in-Zeitraums</p> <p>21. 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>22. Angestellter oder Vertragspartner der Einrichtung, die die Studie durchführt, oder Familienmitglieder des Hauptprüfarztes, Ko-Prüfarztes oder Sponsors.</p> <p>23. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen, innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis schwanger zu werden.</p> <p>24. Patienten, die an einer Studie zu einem experimentellen siRNA-Inhibitor der PCSK9 teilnahmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Das Screening wurde in 91 Studienzentren in Deutschland (5), Kanada (8), Polen (11), UK (8), Ukraine (5) und USA (54) durchgeführt; 86 Zentren randomisierten Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In dem Run-in-Zeitraum ab Woche – 4 (Visite S2) erhielten die Patienten einfachblind Placebo einmal täglich oral als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 4 Wochen.</p> <p>Placebo</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums ab Tag 1 erhielten die in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten Placebo-Filmtabletten oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen.</p> <p>Bempedoinsäure</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums ab Tag 1 erhielten die in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 52 Wochen.</p>

		<p>Erlaubte lipidmodifizierende Therapie</p> <p>Patienten mussten eine stabile LMT-Dosierung einschließlich eines maximal tolerierten Statins für mindestens 4 Wochen vor dem Screening erhalten. Das maximal tolerierte Statin umfasste auch andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung, einschließlich keine bis sehr geringe Dosierungen, aber die Gründe dafür, warum kein Statin hoher Intensität verwendet wurde, mussten dokumentiert worden sein. Stabile LMT umfasste, war aber nicht beschränkt auf folgende Mono- oder Kombinationstherapien:</p> <p><i>Statine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin (Lipitor, Sortis) • Fluvastatin (Lescol) • Lovastatin (Mevacor, Altoprev) • Pravastatin (Pravachol) • Pitavastatin (Livalo, Lipostat) • Rosuvastatin (Crestor) • Simvastatin (Zocor) mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis < 40 mg <p><i>Selektive Cholesterin- und/oder Gallensäureabsorptionshemmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramin/Colestyramin (Questran, Questran Light, Prevalite, Locholest, Locholest Light) • Colestipol (Colestid) • Colesevelam Hydrochlorid (Welchol, Cholestagel) • Ezetimib (Zetia, Ezetrol) <p><i>Fibrate</i> (mussten mindestens 6 Wochen vor dem Screening stabil sein)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenofibrat (Antara, Lofibra, Tricor, Triglide, Lipantil, Supralip) • Bezafibrat (Bezalip) • Ciprofibrat (Modalim) <p><i>PCSK9-Inhibitoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alirocumab (Praluent) • Evolocumab (Repatha) <p><i>Andere</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ezetimib/Simvastatin-Kombinationen, bei denen Simvastatin-Dosen < 40 mg/Tag waren (Vytorin 10 mg/10 mg und 10 mg/20 mg, Inegy 10 mg/20 mg) ○ Atorvastatin/Ezetimib-Kombinationen (Atozet) <p>Für diejenigen Patienten, deren LDL-C-Werte die im Protokoll definierten LDL-C-Grenzwertkriterien erreichten, gab es einen begleitenden Therapieplan. Nach der Randomisierung waren die LDL-C-Ergebnisse gegenüber den Prüfern verdeckt, um die Verblindung zu gewährleisten; es wurden jedoch im Protokoll Grenzwerte festgelegt, um die Prüfer zu informieren und die Möglichkeit der Anpassung des Regimes der Standardbehandlung des Patienten zu ermöglichen.</p>
--	--	--

		<p>Alle jemals eingenommenen Statin-Medikamente wurden mit Angabe des Anwendungsgrundes, der täglichen Gesamtdosis, des Beginn- und Enddatums der Verabreichung und, falls sie abgesetzt wurden, mit Angabe des Grundes für die Absetzung dokumentiert.</p> <p>Alle während der Studie chronisch oder intermittierend eingenommenen Begleitmedikamente sowie alle innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening eingenommenen Medikamente wurden mit Angabe der Indikation, der täglichen Gesamtdosis sowie des Datums des Verabreichungsbeginns und -abbruchs dokumentiert.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline <p>Tertiäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 52 gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 24 und 52 gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung der TG und des HDL-C zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen • Laborwerte der Sicherheit und Vitalparameter • Rate adjudizierter kardiovaskulärer Ereignisse <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Etwa fünf Wochen vor der Randomisierung (Tag 1 des Behandlungszeitraums) fand eine Screening-Visite (Visite S1) statt. Darauf folgte der Placebo-Run-in-Zeitraum, in dem zu Woche –4 (Visite S2) und –1 (Visite S3) Visiten durchgeführt wurden.</p>

		<p>Während des Behandlungszeitraums fand zu Beginn an Tag 1 (Visite T1), zu Woche 4 (Visite T2), zu Woche 8 (Visite T3, Telefon), zu Woche 12 (Visite T4), zu Woche 24 (Visite T5), zu Woche 36 (Visite T6, Telefon) und am Ende der Studie zu Woche 52 oder bei Abbruch (Visite T7, EOS) jeweils eine Visite statt.</p> <p>Zum Screening wurden Demografie, medizinische Vorgeschichte, HeFH-Status, Begleitmedikation, Gewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, Vitalparameter, Serologie, Schwangerschaft (Serum) oder FSH, TSH, Labortests zur klinischen Sicherheit, nüchterne Basis-Lipide und HbA_{1c} erfasst. Ein Schwangerschaftstest im Urin erfolgte zu Visite T1.</p> <p>Im Placebo-Run-in-Zeitraum wurden begleitende Medikation, unerwünschte Ereignisse und Vitalparameter zu beiden Visiten erfasst und die Patienten zu Ernährung und Sport beraten. Zur Visite S3 wurden außerdem nüchterne Basis-Lipide erfasst.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums wurden begleitende Medikation und unerwünschte Ereignisse ebenfalls zu jeder Visite erfasst und die Patienten zu Ernährung und Sport beraten. Eine körperliche Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG wurden zu Beginn (Visite T1) und am Ende (Visite T7/EOS) des Behandlungszeitraums durchgeführt.</p> <p>Die Erfassung von Körpergewicht, Vitalparametern, nüchternen Basis-Lipiden und Compliance sowie Labortests zur klinischen Sicherheit erfolgten zu den Visiten T1, T2, T4, T5, und T7/EOS.</p> <p>HbA_{1c}, Apo B und hsCRP wurden zu den Visiten T1, T4, T5 und T7/EOS untersucht. Proben für die PK wurden zu den Visiten T5 und T7/EOS entnommen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline.</p> <p>Die im ursprünglichen Studienprotokoll geplante Fallzahl betrug 750 Patienten. Bei einer Fallzahl von 500 randomisierten Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und 250 randomisierten Patienten in der Placebo-Gruppe wird eine Power von mehr als 95 % erwartet, um einen Unterschied von 15 % in der prozentualen Änderung zu Woche 12 in LDL-C zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu detektieren. Diese Berechnung basiert auf einem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzlevel von 5 % ($\alpha = 0,05$) und einer gesamten Standardabweichung von 15 %.</p> <p>Zudem wurde die größere Fallzahl in dieser Studie gewählt, um zusätzlich Daten zur Langzeitsicherheit (Dauer 52 Wochen) aus einer zweiten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie für eine ausreichend große Sicherheitsdatenbank für eine Zulassung in einer LDL-C-senkenden Indikation zu gewinnen.</p>

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.								
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge									
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).								
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Bempedoinsäure oder entsprechendem Placebo mittels IWRS randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung war nach kardiovaskulärem Risiko (Diagnose einer HeFH) und Statin-Dosis zu Baseline stratifiziert. Die Statin-Dosis basierte auf der durchschnittlichen täglichen Dosis des Statins zur Randomisierung.</p> <p><i>Kategorien der Statin-Dosis zu Baseline:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Statine hoher Intensität: Atorvastatin 40 – 80 mg; Rosuvastatin 20 – 40 mg • Statine moderater Intensität: Atorvastatin 10 – 20 mg; Rosuvastatin 5 – 10 mg; Simvastatin 20 – 40 mg (Simvastatin in Dosierungen \geq 40 mg/Tag war in der Studie nicht erlaubt); Pravastatin 40 – 80 mg; Lovastatin 40 mg; Fluvastatin XL 80 mg; Fluvastatin 40 mg; Pitavastatin 2 – 4 mg • Statine niedriger Intensität: Simvastatin 10 mg; Pravastatin 10 – 20 mg; Lovastatin 20 mg; Fluvastatin 20 – 40 mg; Pitavastatin 1 mg. Statine niedriger Intensität umfassten auch Patienten mit Statinen niedriger Dosierungen in alternierenden Regimen (z. B. jeden zweiten Tag oder spezifische Häufigkeit pro Woche) und jene, die kein Statin jeglicher Dosis vertrugen. <p><i>Randomisierungsstrata:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HeFH (mit/ohne ASCVD)</th> <th>ASCVD (ohne HeFH)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HeFH + Statine niedriger Intensität</td> <td>ASCVD + Statine niedriger Intensität</td> </tr> <tr> <td>HeFH + Statine moderater Intensität</td> <td>ASCVD + Statine moderater Intensität</td> </tr> <tr> <td>HeFH + Statine hoher Intensität</td> <td>ASCVD + Statine hoher Intensität</td> </tr> </tbody> </table>	HeFH (mit/ohne ASCVD)	ASCVD (ohne HeFH)	HeFH + Statine niedriger Intensität	ASCVD + Statine niedriger Intensität	HeFH + Statine moderater Intensität	ASCVD + Statine moderater Intensität	HeFH + Statine hoher Intensität	ASCVD + Statine hoher Intensität
HeFH (mit/ohne ASCVD)	ASCVD (ohne HeFH)									
HeFH + Statine niedriger Intensität	ASCVD + Statine niedriger Intensität									
HeFH + Statine moderater Intensität	ASCVD + Statine moderater Intensität									
HeFH + Statine hoher Intensität	ASCVD + Statine hoher Intensität									
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).								
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	<p>Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, wurden zur verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation am Tag1 (Visite T1) randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).</p>								

	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Verabreichung der Studienmedikation war 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>Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TG, TC, HDL-C, Nicht-HDL-C, Apo B und hsCRP nach der Randomisierung einschließlich jeglicher Plasmakonzentrationen des Bempedoinsäure-Analyten (ETC-1002) und seiner Metabolite (ESP15228) könnten unbeabsichtigt auf die Behandlungszuordnung hindeuten und waren deshalb für das Personal des Studienzentrums, den Patienten, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut nicht verfügbar.</p> <p>Klinische kardiovaskuläre Endpunkte, einschließlich aller Endpunkte der schweren kardiovaskulären Ereignisse und schweren nicht-kardiovaskulären Ereignisse wurden von einem unabhängigen verblindeten CEC (clinical event committee) unter Verwendung standardisierter Definitionen begutachtet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurde Bempedoinsäure als 180-mg-Filmtabletten in 100er-Flaschen bereitgestellt. Das entsprechende Placebo war in seinem physischen Erscheinen und in der Verpackung identisch und wurde in dem einfachblinden Placebo-Run-in-Zeitraum in 35er- und in dem doppelblinden Behandlungszeitraum in 100er-Flaschen bereitgestellt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende Populationen wurden für die Analysen definiert:</p> <p>Das <u>vollständige Analyseset</u> (FAS), auch bekannt als Intention-to-treat (ITT)-Set, umfasste alle randomisierten Patienten. Das FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen und Zusammenfassungen der Disposition, Demographie und Baseline-Charakteristika verwendet. Die Patienten im FAS wurden unabhängig von ihrer tatsächlichen Behandlung in ihre randomisierte Behandlungsgruppe zugeordnet.</p> <p>Das <u>Sicherheitsanalyseset</u> umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Sicherheitsanalyseset wurde für demographische und Baseline-Charakteristika, Behandlungsexposition, Begleitmedikation und alle Sicherheitszusammenfassungen verwendet. Die Patienten des Sicherheitsanalysesets wurden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, die sie erhielten, unabhängig von ihrer randomisierten Behandlung.</p> <p>Das <u>PK-Analyseset</u> umfasste alle Patienten des Sicherheitsanalysesets, die mindestens eine PK-Untersuchung hatten. Diese Patienten wurden für Zusammenfassungen der PK-Konzentration ausgewertet, es sei denn, es wurden größere Protokollabweichungen festgestellt, die sich auf die Daten hätten</p>

		<p>auswirken können, oder es fehlten wichtige Informationen zur Dosierung oder Probenahme.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde das FAS verwendet, wobei die Patienten gemäß ihrer Randomisierung eingruppiert wurden, unabhängig von der Behandlung, die sie tatsächlich erhielten.</p> <p><i>Primäre Wirksamkeitsanalyse</i></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Änderung von LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. LDL-C zur Baseline war definiert als der Mittelwert der letzten zwei nicht fehlenden Werte an oder vor Tag 1.</p> <p>Es wurde eine Analyse der Kovarianz (ANCOVA) anhand des FAS durchgeführt, mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (kardiovaskuläres Risiko und Statin-Dosis zu Baseline) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) wurde verwendet, um verschiedene Imputationsstrategien zu spezifizieren. Der Output der ANCOVA umfasste den Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least square mean, LS-Mean) mit Standardfehler für jede Behandlungsgruppe, sowie den Placebo-korrigierten LS-Mean mit 95-%-Konfidenzintervall und den p-Wert.</p> <p>Für LDL-C wurden außerdem deskriptive Statistiken zu jeder Visite und für die Änderung /prozentuale Änderung gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe für die Gesamtpopulation und für jeden Stratifizierungsfaktor erstellt. Zur Kontrolle der Rate des gesamten Typ-I-Fehlers wurde ein hierarchisches Verfahren angewendet, um den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu testen, wobei jeder mit einem Signifikanzlevel von 0,05 getestet wurde.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</i></p> <p>LDL-C, Nicht-HDL-C, TC und Apo B wurden in vergleichbarer Weise wie der primäre Endpunkt analysiert. Für hsCRP wurde eine nicht-parametrische Analyse (Wilcoxon-Rang-Summen-Test) mit Hodges-Lehmann-Schätzern und Konfidenzintervall durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeitsdaten (tatsächlicher Wert und Änderung, sowie prozentuale Änderung gegenüber Baseline) wurden für alle Visiten mittels deskriptiver Statistik sowohl mit konventionellen als auch mit Standardeinheiten zusammengefasst.</p> <p><i>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte wurden auf vergleichbare Weise analysiert wie die primären und sekundären Endpunkte.</p> <p>Zusätzliche Analysen beinhalteten den Anteil der Patienten, die zu Woche 12, 24 und 52 ein hsCRP < 2 mg/l erreichten und bei denen das hsCRP zur Baseline > 2 mg/l war.</p>
--	--	---

		<p>Multiple Vergleiche/Multiplizität</p> <p>Um für den gesamten Typ-I-Fehler zu kontrollieren, wurde ein hierarchisches Verfahren zur sequentiellen Testung des primären Endpunktes und spezifischer sekundärer Endpunkte angewendet, damit die studienbezogene Rate des Typ-I-Fehlers aufrechterhalten wurde. Folgende Endpunkte wurden sequentiell zur Kontrolle des gesamten Typ-I-Fehlers getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Endpunkt) 2. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline 3. Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline 4. Prozentuale Änderung des TC zu Woche 12 gegenüber Baseline 5. Prozentuale Änderung des Apo B zu Woche 12 gegenüber Baseline 6. Prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline <p>In dieser hierarchischen Teststruktur wurde jede Hypothese mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 getestet. Bei jedem Schritt war statistische Signifikanz notwendig, damit die nächste Hypothese getestet wurde.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 20.1 nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) 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 bis zu 30 Tage 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 nach SOC und/oder PT und umfassten alle unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse, unter der Behandlung auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI; hepatische Ereignisse, muskuläre Ereignisse, metabolische Azidose, Hypoglykämie, neues Auftreten oder Verschlechterung eines Diabetes, renale Ereignisse, Kreatinkinase erhöht und neurokognitive/neurologische Ereignisse). Es wurden auch Zusammenfassungen nach maximalem Schweregrad erstellt.</p>
--	--	--

		<p>Unerwünschte Ereignisse, unabhängig vom Zeitpunkt im Verhältnis zur ersten und letzten Dosis der Studienmedikation, wurden in Listen nach Patienten zusammengefasst. Zusammenfassungen von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden außerdem für relevante Subgruppen erstellt.</p> <p><i>Klinische kardiovaskuläre Endpunkte</i></p> <p>Vom CEC als klinische kardiovaskuläre Endpunkte bewertete Ereignisse wurden nach Ereignistyp und Behandlungsgruppe zusammengefasst; alle begutachteten Ereignisse wurden in einer Auflistung nach Patienten aufgeführt.</p> <p><i>Weitere Sicherheitsanalysen</i></p> <p>Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurden außerdem Laboruntersuchungen, Elektrokardiogramm; Vitalparameter und körperliche Untersuchungen ausgewertet.</p> <p>Untersuchung der Pharmakokinetik</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von ETC-1002 und ESP15228 wurden mit validierten Methoden bestimmt. Deskriptive Statistiken für die Plasmakonzentrationen von ETC-1002 und ESP15228 zu Woche 24 und 52 wurden für Patienten mit einer PK-Untersuchung zusammengefasst. Es wurden nur beobachtete Falldaten verwendet (keine Imputation für fehlende Daten). In allen Datenpräsentationen (mit Ausnahme der Listings) wurden Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze auf Null gesetzt. In den Listings wurden Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze als niedriger als das untere Quantifizierungslimit (< LLQ) angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse der Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse mittels abgeleiteter Stratifizierungsfaktoren: Zur Untersuchung jeglichen möglichen Einflusses der Fehlstratifizierung wurde eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes unter Verwendung der abgeleiteten Stratifizierungsfaktoren des kardiovaskulären Risikos und der Statin-Dosis im Fällen mit einem bekanntem Stratifizierungsfehler durchgeführt. • Analyse der begleitenden LMT: Um den möglichen Einfluss der Verwendung begleitender LMT während der Studie zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Eine Imputation fehlender Daten erfolgte nicht. • On-Treatment-Analyse: Um den Einfluss auf die Wirksamkeit bei Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, zu untersuchen, wurde eine On-Treatment-Analyse für den primären und die sekundären Endpunkte unter Verwendung von Daten durchgeführt, die nur während des Behandlungszeitraums erhoben wurden (d.h. an oder vor dem Datum der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation + 7 Tage). Eine Imputation fehlender Daten erfolgte nicht.

		<ul style="list-style-type: none"> Analyse beobachteter Daten: Beobachtete Falldaten ohne Imputation fehlender Daten wurden für eine Sensitivitätsanalyse des primären und der sekundären Endpunkte verwendet, um jeglichen Unterschied zwischen der Analyse der Beobachtungen und der Analyse mit Imputation fehlender Daten mittels PMM-Methode zu untersuchen. <p>Subgruppenanalysen des primären Endpunktes</p> <ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskuläre Risikokategorie zu Baseline (HeFH [mit/ohne ASCVD]; nur ASCVD) Statin-Dosis zu Baseline (niedrig; moderat; hoch) LDL-C-Kategorie zu Baseline (< 130 mg/dl; ≥ 130 mg/dl und < 160 mg/dl; ≥ 160 mg/dl) Vorgeschichte eines Diabetes (Ja/Nein) Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) Ethnie (Weiß; Andere) Geschlecht (männlich; weiblich) Region (Nordamerika; Europa) BMI (< 25 kg/m²; 25 kg/m² bis < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²) <p>Post-hoc-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Subgruppenanalysen nach Hintergrund-Statintherapie (kein Statin, niedrig/moderat, hoch) für die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Subgruppenanalysen nach Hintergrund-Statintherapie (kein Statin, niedrig/moderat, hoch) für die prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline. Subgruppenanalysen nach Hintergrund-LMT (nur Statin, Statin mit anderer LMT, nur LMT ohne Statin, keine LMT) für die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. Subgruppenanalysen nach Hintergrund-LMT (nur Statin, Statin mit anderer LMT, nur LMT ohne Statin, keine LMT) für die prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline. Inzidenz wiederholter und bestätigter Werte für ALT, AST und ALT und/oder AST > 3 × ULN und > 5 × ULN. Inzidenz wiederholter und bestätigter CK > 5 × ULN und > 10 × ULN. Inzidenz der schweren kardiovaskulären Ereignisse mit 5-, 4- oder 3-Komponenten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 2.300 Patienten gescreent und 779 Patienten im Verhältnis 2:1 zu entweder zu Bempedoinsäure (n = 522) oder Placebo (n = 257) randomisiert. Die meisten Patienten beendeten die Studie. Vier Patienten (drei mit Bempedoinsäure und einer mit Placebo) brachen die Studienmedikation aufgrund der Entscheidung des Sponsors zum Zeitpunkt der Umsetzung von Protokolländerung 3

		ab, da sie Simvastatin mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis ≥ 40 mg erhielten. Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Bempedoinsäure a) n = 522 b) n = 522 (mindestens eine Dosis), n = 415 (vollständige Behandlung) c) n = 522 Placebo a) n = 257 b) n = 257 (mindestens eine Dosis), n = 214 (vollständige Behandlung) c) n = 257
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 18.11.2016 Studienende: 22.09.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. 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 CEC: Komitee für klinische Ereignisse CHD: koronare Herzkrankheit CK: Kreatinkinase eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate EKG: Elektrokardiogramm EOS: End of study</p>		

FAS: Vollständiges Analyseset (Full analysis set)
FDA: Food and Drug Administration
FSH: Follikelstimulierendes Hormon
Hb: Hämoglobin
HbsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis B surface antigen)
HCV-AB: Hepatitis-C-Antikörper (hepatitis C antibodies)
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein
IWRS: Interactives Web Response System
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LLQ: untere Limit der Quantifizierung
LMT: Lipidmodifizierende Therapie
LS: least square
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
PCI: Koronarintervention
PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PK: Pharmakokinetik
PMM: Pattern-Mixture-Modell
PT: bevorzugter Begriff
SOC: Systemorganklasse
T2DM: Diabetes mellitus Typ 2
TC: Gesamtcholesterin
TG: Triglyceride
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
UK: Vereinigtes Königreich
ULN: Obergrenze der Normalwerte
USA: Vereinigte Staaten von Amerika
WHO: World Health Organization

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

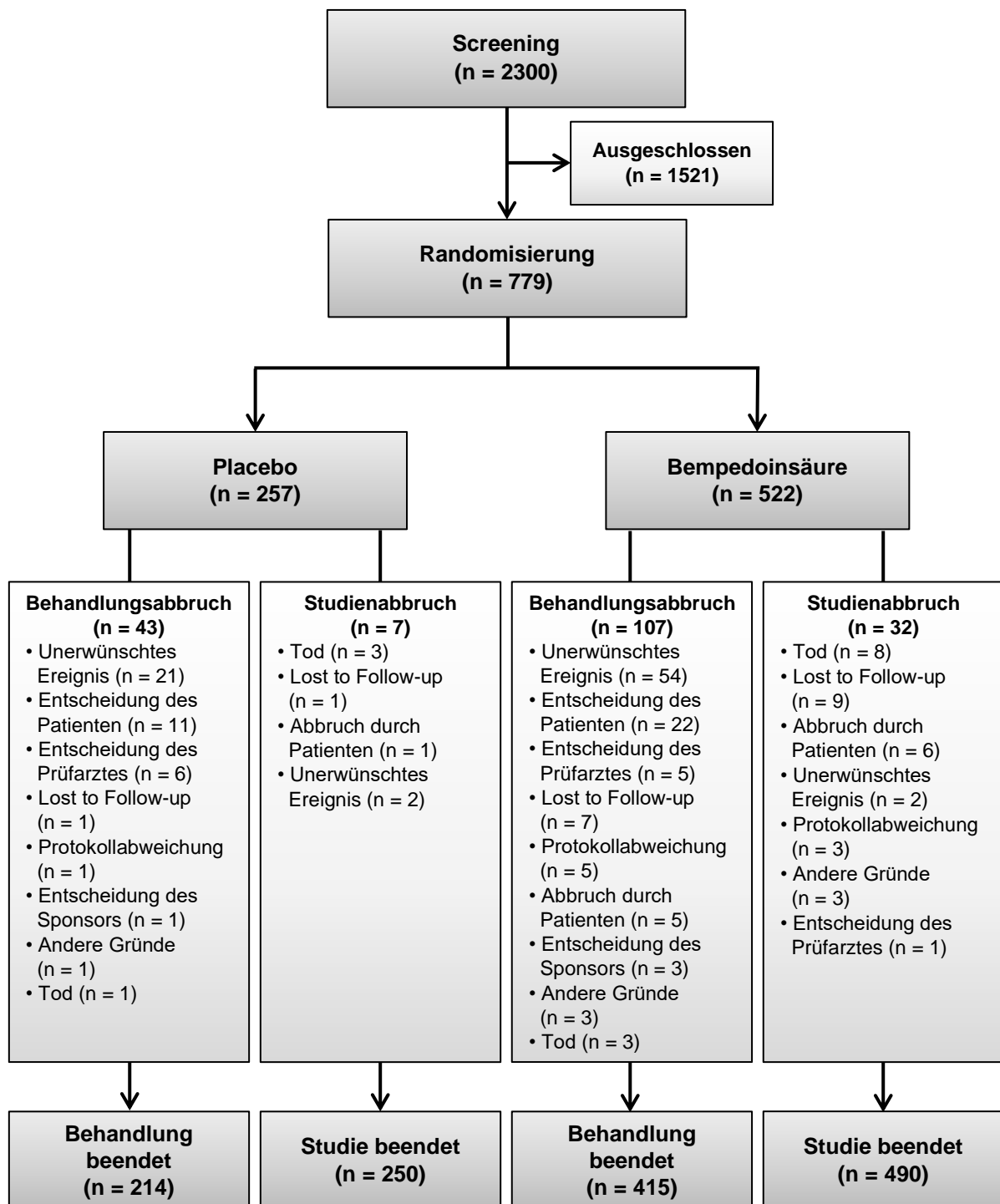


Abbildung 4-314: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR WISDOM

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CLEAR SERENITY ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bempedoinsäure (ETC-1002) 180 mg im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie in Patienten mit erhöhtem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), die Statin-intolerant sind.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo anhand der Verringerung des LDL-C in Patienten mit erhöhtem LDL-C, die Statin-intolerant sind.</p> <p>Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung der Wirksamkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo anhand des LDL-C und die Untersuchung der Wirksamkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo anhand des Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (Nicht-HDL-C), Gesamtcholesterins (TC), hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) und des Apolipoprotein B (Apo B), sowie die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Tertiäre Studienziele umfassten die Untersuchung der Wirksamkeit der Bempedoinsäure 180 mg/Tag zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo anhand Nicht-HDL-C, TC, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Triglyceride (TGs), hsCRP und Apo B.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich bei der CLEAR SERENITY um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III.</p> <p>Die Studie bestand aus einem etwa einwöchigen Screening-Zeitraum, einem vierwöchigen einfachblinden Placebo-Run-In-Zeitraum und einem 24-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum.</p> <p>Patienten mit erhöhtem LDL-C, die selbst Statine in der niedrigsten zugelassenen Dosis nicht tolerieren konnten, waren für das Screening geeignet. Erhöhtes LDL-C war definiert als ≥ 130 mg/dl in Patienten, die zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse behandelt wurden, und ≥ 100 mg/dl in Patienten, die zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse und/oder wegen heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) behandelt wurden.</p> <p>Patienten mit Primärprävention mussten mindestens eine Vorgeschichte des Bedarfs einer lipidmodifizierenden Therapie (LMT) basierend auf den lokalen Richtlinien haben. Patienten mit Sekundärprävention umfassten jene mit einer medizinischen Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit, einer</p>

		<p>symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder einer zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankung und/oder HeFH gemäß den Protokollanforderungen. Statin-Intoleranz war definiert als das Unvermögen, zwei oder mehr Statine, eines bei geringer Dosis, zu tolerieren, aufgrund eines unerwünschten Sicherheitsereignisses, das während der Statin-Behandlung begann oder sich verschlimmerte und sich auflöste oder verbesserte, wenn die Statin-Behandlung abgesetzt wurde.</p> <p><i>Screening-Zeitraum</i></p> <p>Patienten begannen das Screening zu Woche –5 (Visite S1), etwa fünf Wochen vor der Randomisierung. Das einwöchige Screening konnte bei Bedarf um weitere vier Wochen verlängert werden, um die medizinische Hintergrundbehandlung anzupassen oder aus anderen im Protokoll spezifizierten Gründen. Geeignete Patienten kehrten zu Woche –4 (Visite S2) zum Studienzentrum zurück, um die Behandlung mit dem einfachblinden Placebo zu beginnen. Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, setzten ihre stabile Hintergrund-LMT fort und behielten konsistente Ernährungs- und Bewegungsmuster während der Studie bei.</p> <p><i>Placebo-Run-In-Zeitraum</i></p> <p>Geeignete Patienten begannen den einfachblinden Placebo-Run-In-Zeitraum zu Woche –4. Die Patienten wurden untersucht, um zu bestimmen, ob sie weiterhin alle Eignungskriterien erfüllten. Zu Woche –1 kehrten die Patienten für Visite S3 zur Fortsetzung der Bestimmung der Eignungskriterien zurück. Mit der Umsetzung der Protokolländerung 1 mussten alle Patienten ein Nüchtern-LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu Woche –1 (Visite S3) aufweisen, um weiterhin für die Studie geeignet zu sein.</p> <p><i>Behandlungszeitraum</i></p> <p>Die Patienten wurden nach Primärprävention versus Sekundärprävention und/oder HeFH stratifiziert und an Tag 1 im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Bempedoinsäure oder Placebo einmal täglich für 24 Wochen zu erhalten. Randomisierte Patienten kehrten für klinische Visiten zu den Wochen 4, 12 und 24 zurück. Eine telefonische Visite erfolgte zu Woche 8.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 25.08.2016 wurde einmal vor dem Datum der Datenbanksperre (16.04.2018) geändert:</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (10.04.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Überarbeitung der sekundären und tertiären Endpunkte und Ergänzung von Sicherheitsendpunkten, um die statistischen Tests und Analysen genauer zu beschreiben ○ Änderungen der Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung einer zusätzlichen Untersuchung des Nüchtern LDL-C (Woche –1 [Visite S3]) ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/L) nach dem Run-In-Zeitraum zu den Einschlusskriterien. Entfernung der Erlaubnis zur Wiederholung einer Screening-LDL-C-Messung nach Visite S1. - Klarstellung des Timings der Erfassung von Lipidwerten in Bezug auf PCSK9-Inhibitoren, um sicherzustellen, dass

		<p>Lipidwerte bei Talspiegeln der PCSK9-Inhibitoren erfasst wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen der Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung des Ausschluss-Blutdrucks zu SBP ≥ 160 mmHg und DBP ≥ 100 mmHg, basierend auf einer Forderung von Health Canada. Anweisungen bezüglich der wiederholten Blutdruckmessung wurden klargestellt. - Verkürzung des Zeitfensters, in dem Adipositas-Medikationen vor der Randomisierung nicht begonnen oder verändert werden sollten, von drei Monaten auf vier Wochen. - Sprachliche Klarstellung der Verwendung von PCSK9-Inhibitoren vor dem Screening. - Basierend auf der extrem langen Halbwertszeit von experimentellen siRNA-Inhibitoren, z. B. Inclisiran, wurden Patienten, die in eine Studie zu einem experimentellen siRNA-Inhibitor von PSCK9 eingeschlossen gewesen waren, ausgeschlossen. - Ausschluss von Gemfibrozil bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, gemäß den Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung. ○ Entfernung der Sammlung von Pharmakokinetik (PK)-Proben an Tag 1 und Klarstellung, dass die Sammlung zu Visiten, bei denen PK-Proben genommen werden, vor der Dosisverabreichung erfolgen muss. ○ Aktualisierung der Abschnitte zu verbotenen und erlaubten Medikationen, um Folgendes widerzuspiegeln: <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung inhalativer Steroide, um stabile systemische Kortikosteroide zum Screening zu erlauben. - Anmerkung, dass Fibrate innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening im Vergleich zu innerhalb von vier Wochen für andere Medikationen der Hypertriglyceridämie nicht angewendet werden konnten. ○ Spezifizierung, dass die Dokumentation der Namen zweier Statine und die Dosis von mindestens einem mit geringer Dosis versuchten Statins notwendig war. ○ Ergänzung eines Abschnitts zum Management der Überdosierung basierend auf einer Forderung von Health Canada. ○ Basierend auf einer Forderung der Food and Drug Administration wurde die Überwachung und das Management der Kreatinkinase (CK)-Werte für asymptomatische Patienten modifiziert. ○ Aktualisierung des Textes zur Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und Schwangerschaft. ○ Überarbeitung der statistischen Abschnitte bezüglich der Methoden zur Imputation fehlender Daten bei primären, sekundären und tertiären und der Anwendung des ANCOVA-Modells für primäre, sekundäre und tertiäre Endpunkte. ○
--	--	---

4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Geeignete Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um an der Studie teilzunehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung vor jeglichen studienspezifischen Verfahren 2. Männer und nicht schwangere, nicht stillende Frauen. Frauen mussten entweder <ol style="list-style-type: none"> a) natürlich postmenopausal, definiert als ≥ 1 Jahr ohne Menstruation und <ul style="list-style-type: none"> - älter als 55 Jahre oder - < 55 Jahre mit Follikel-stimulierendem Hormon $\geq 40,0$ IU/l oder b) oder chirurgisch steril einschließlich Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie und/oder Tubenligation oder c) gebärfähige Frauen mussten bereit sein, zwei angemessene Methoden der Verhütung anzuwenden (außer sie stimmten zu, der Definition der echten Abstinenz zu folgen). Die Mindestanforderung für angemessene Verhütung war, dass sie zu Tag 1 begann und während des Studienzeitraums und für ≥ 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation fortgesetzt wurde. Angemessene Verhütungsmethoden umfassten <ul style="list-style-type: none"> - orale, implantierbare, topische oder injizierbare Verhütungsmedikationen - die Platzierung eines Intrauterinpeessars mit oder ohne Hormone - Barrieremethoden einschließlich Kondom oder Okklusivkappe mit spermizidem Schaum oder spermizidem Gelee - vasektomierte männliche Partner, wen dies der einzige Partner des Patienten war - oder echte Abstinenz, wenn diese mit dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten im Einklang war (periodische Abstinenz [z B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale und Postovulationsmethoden], Erklärung der Abstinenz für die Dauer der Studie und Abbruch waren keine akzeptablen Verhütungsmethoden). <p>Es gab keine protokollspezifischen Verhütungsanforderungen für Männer, deren Partnerinnen schwanger werden konnten.</p> 3. Alter ≥ 18 Jahre oder volljährig gemäß den regionalen Gesetzen, je nachdem was zu Woche -5 (Visite S1) höher war. 4. Nüchtern (mindestens 10 Stunden) berechneter LDL-C zu Woche -5 (Visite S1) <ul style="list-style-type: none"> - Primärprävention: ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) - Sekundärprävention und/oder HeFH: ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l)

		<ul style="list-style-type: none"> - Alle Patienten mussten ein Nüchtern-LDL-C zu Woche -1 (Visite S3) ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) haben. <p>Im Fall der Anwendung eines PCSK9-Inhibitors musste der Patient drei stabile Dosen erhalten haben. Es war wichtig, dass die Lipidwerte zu den Talspiegeln der PCSK9-Inhibitoren bestimmt wurden. Deshalb mussten die Studienvisiten in Übereinstimmung mit dem Injektionsregime des PCSK9-Inhibitors geplant werden, sodass die Bestimmung der Lipidwerte für alle Visiten zwischen den geplanten Injektionen des PCSK9-Inhibitors und < 48 Stunden vor der nächsten geplanten Injektion des PCSK9-Inhibitors stattfand. Patienten, die Studien- oder kommerzielle PCSK9-Inhibitoren absetzten, mussten ihre letzte Dosis mindestens 4 Monate vor der Screening-Visite S1 erhalten haben.</p> <p>5. Notwendigkeit einer Statin-Behandlung zum Zweck der Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.</p> <p>a) Patienten mit Primärprävention mussten mindestens eine Vorgeschichte des LMT-Bedarfs basierend auf den lokalen Leitlinien haben (z. B. Leitlinien der American College of Cardiology/American Heart Association, Leitlinien der European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, Leitlinien der Canadian Cardiovascular Society).</p> <p>b) Patienten mit Sekundärprävention und/oder HeFH mussten jene mit folgenden Vorgeschichten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HeFH gemäß einer Genotypisierung oder anhand klinischer Untersuchungen unter Verwendung der World-Health-Organization (WHO)-Kriterien/ Dutch-Lipid-Clinical-Network-Kriterien mit einem Score > 8 Punkten oder der Simon-Broome-Register-Diagnosekriterien mit einer Untersuchung der „Definite HeFH“ und/oder - Koronare Herzkrankheit, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> o Myokardinfarkt (entweder ST-Hebungsinfarkt oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt) mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche - 5, Visite S1), oder o perkutane koronare oder chirurgische koronare Revaskularisation mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche - 5, Visite S1), oder o Angiographische Stenose > 50 % in mindestens einer koronaren Hauptarterie (natives oder transplantiertes Gefäß), dokumentiert durch selektive koronare Angiographie oder computertomografische Angiographie (CTA), oder - Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, definiert als <ul style="list-style-type: none"> o periphere vaskuläre Erkrankung mit Symptomen der Claudicatio oder Ischämie der ruhenden Extremität mit jeweiligem Ankle-Brachial-Index $\leq 0,9$ bei Durchführung in einem Gefäßlabor oder
--	--	---

		<p>≥ 50 % Stenose im Angiogramm (einschließlich CTA), oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ periphere arterielle Revaskularisation (chirurgisch oder perkutan) mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche – 5, Visite S1), oder ○ abdominales Aortenaneurysma, das durch Bildgebung oder Reparatur des Aortenaneurysma bestätigt wurde, mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche – 5, Visite S1), oder ○ Amputation der unteren Extremität wegen des Auftretens einer peripheren Gefäßerkrankung mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche – 5 Visite S1), oder <p>- Zerebrovaskuläre atherosklerotische Erkrankung, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ischämischer Schlaganfall mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche – 5, Visite S1), oder ○ Karotisendarteriektomie, Karotis-Stenting oder mehr als 70%ige Stenose in einer Karotisarterie, bestimmt durch Karotis-Ultraschall oder Angiogramm, mehr als 90 Tage vor dem Screening (Woche – 5, Visite S1), oder <p>6. Patienten-berichtete Statin-Intoleranz, definiert als das Unvermögen, zwei oder mehr Statine, eines bei geringer Dosis, zu tolerieren, aufgrund eines unerwünschten Sicherheitsereignisses, das während der Statin-Behandlung begann oder sich verschlimmerte und sich auflöste oder verbesserte, wenn die Statin-Behandlung abgesetzt wurde.</p> <p>Statin-Behandlung mit niedriger Dosierung war definiert als mittlere tägliche Dosis von Rosuvastatin 5 mg, Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 10 mg, Lovastatin 20 mg, Pravastatin 40 mg, Fluvastatin 40 mg oder Pitavastatin 2 mg.</p> <p>Patienten, die eine Behandlung mit sehr geringer Statin-Dosis tolerieren (mittlere tägliche Dosis von Rosuvastatin < 5 mg, Atorvastatin < 10 mg, Simvastatin < 10 mg, Lovastatin < 20 mg, Pravastatin < 40 mg, Fluvastatin < 40 mg oder Pitavastatin < 2 mg), wurden als intolerant gegenüber Statin in niedriger Dosierung betrachtet. Die Patienten konnten die Einnahme der Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosis während der Studie fortsetzen, sofern sie stabil war (seit mindestens vier Wochen vor dem Screening, S1 verwendet) und jeden Tag zu gleichen Zeit eingenommen wurde.</p> <p>7. Schriftliche Bestätigung sowohl durch den Patienten als auch durch den Hauptprüfarzt, dass der Patient Statin-intolerant gemäß der oben genannten Definition war und sich bezüglich der Vorteile einer Statin-Anwendung zur Verringerung des Risikos schwerer kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich des kardiovaskulären Todes bewusst war.</p>
--	--	--

		<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nüchtern-Gesamt-TGs (nüchtern für mindestens 10 Stunden) ≥ 500 mg/dl (5,6 mmol/l) zu Woche –5 (Visite S1) Anmerkung: Eine einzelne Nüchtern-TG-Wiederholung (nüchtern für mindestens 10 Stunden) konnte vor Beginn des einfachblinden Run-In-Zeitraums durchgeführt werden. Für Patienten mit wiederholter TG-Bestimmung wurde der Wert der Wiederholung für die Beurteilung der Eignung verwendet. 2. Renale Dysfunktion oder eine Glomerulonephropathie einschließlich geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR; anhand im zentralen Labor bestimmter Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel) < 30 ml/min/1,73 m² zu Woche – 5 (Visite S1). Anmerkung: Eine einzelne eGFR-Wiederholung konnte zwischen den Visiten S1 und S2 durchgeführt werden. Für Patienten mit wiederholter eGFR-Bestimmung wurde der Wert der Wiederholung für die Beurteilung der Eignung verwendet. 3. Body-Mass-Index (BMI) ≥ 50 kg/m² 4. Kürzlicher (innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite [Woche –5 (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 drei Monaten vor dem Screening begonnen oder in ihrer Dosierung verändert wurde), koronare Bypassoperation (CABG), Koronarintervention (PCI), Karotis-Chirurgie oder Stent, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA), 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 drei Monate stabil erachtet wurden. 5. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck (SBP) im Sitzen ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (DBP) ≥ 100 mmHg bei Messung gemäß lokalen Standards. Anmerkung: Nach Ermessen des Prüfarztes konnte die Zeit zwischen Visite S1 und S2 um vier Wochen verlängert werden, um die Blutdruckmedikation anzupassen und/oder den Blutdruck zusätzlich zu untersuchen. Dabei wurde der Wert der wiederholten Untersuchung zur Beurteilung der Eignung verwendet. Alternativ konnten die Patienten erneut gescreent werden, wenn sich der Blutdruckstatus verändert hatte. 6. Hämoglobin A1C (HbA_{1c}) ≥ 10 % zu Woche – 5 (Visite S1). 7. Unkontrollierte Hypothyreose einschließlich Thyreoidea-stimulierendes Hormon $> 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) zu
--	--	---

		<p>Woche –5 (Visite S1). Unter Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie für mindestens sechs Wochen vor der Randomisierung stabile Patienten waren gestattet.</p> <p>8. Lebererkrankung oder -dysfunktion einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive Serologie für Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Hepatitis-C-Antikörper zu Woche –5 (Visite S1) - Alanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 2 \times$ ULN, Aspartat-Aminotransferase (AST) $\geq 2 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $\geq 1,2 \times$ ULN zu Woche –5 (Visite S1). Wenn das Gesamtbilirubin $\geq 1,2 \times$ ULN war, wird eine indirekte (nicht konjugierte) Bilirubin-Reflex-Testung durchgeführt und wenn sie mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmte oder der Patient eine Gilbert-Syndrom-Vorgeschichte hatte, konnte der Patient für den Einschluss in Betracht gezogen werden. <p>Anmerkung: Nach Ermessen des Prüfarztes konnte eine einzige Wiederholung der ALT-, AST- und/oder Gesamtbilirubin-Bestimmung vor der Randomisierung durchgeführt werden. Bei jenen Patienten, die einer Wiederholung der ALT- und/oder AST-Bestimmung hatten, wurde der Wert der Wiederholung zur Bestimmung der Eignung verwendet. Wenn der Test auf Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber der optionale Reflex-Test auf Hepatitis-C-RNA negativ war, konnten die Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>9. Gastrointestinale Erkrankung oder Eingriffe (einschließlich Chirurgie zur Gewichtsabnahme, z. B. Lap-Band oder gastrischer Bypass), die die Arzneimittelabsorption beeinflussen könnten.</p> <p>10. Hämatologische oder Koagulationsstörung oder ein Hämoglobinspiegel < 10 g/dl (100 g/l) zu Woche –5 (Visite S1)</p> <p>11. Beständige schlechte Compliance oder fehlende Toleranz des einfachblinden Placebos (d. h. durchschnittliche Aufnahme von < 80 % der geplanten Dosen), die zur T1-Visite vor der Randomisierung beurteilt wurde.</p> <p>12. Aktive maligne Erkrankung, einschließlich jener, die eine Operation, Chemotherapie und/oder Bestrahlung in den vergangenen fünf Jahren erforderten. Nicht-metastasierte Basal- oder Plattenepithelzellkarzinome der Haut und zervikalen Carcinoma in situ waren erlaubt.</p> <p>13. Nicht erklärbarer Kreatinkinase (CK)-Spiegel $> 3 \times$ ULN zum Screening bis hin zur Randomisierung (d. h. nicht assoziiert mit einem kürzlichen Trauma oder körperlich anstrengende Aktivität). Patienten mit einer erklärbaren CK-Erhöhung mussten eine einzige Wiederholung der CK $\leq 3 \times$ ULN vor der Randomisierung gehabt haben.</p> <p>14. Vorgeschichte des Missbrauchs von Drogen, Alkohol, Amphetamin(derivaten) oder Kokain innerhalb der letzten zwei Jahre. Patienten, die Amphetaminderivate aus medizinischen Gründen wie Aufmerksamkeitsdefizitstörung oder verschriebene Opiode oder andere Medikamente wegen chronischem Schmerz</p>
--	--	--

		<p>einnahmen, welche stabil und ohne Missbrauchsanzeichen waren und durch und unter der Aufsicht eines Arztes verschrieben wurden, konnten nach Beurteilung durch den Prüfarzt eingeschlossen werden.</p> <p>15. Blutspende, Teilnahme an einer klinischen Studie mit mehrfachen Blutentnahmen, schweres Trauma, Bluttransfusion oder Operation mit oder ohne Blutverlust innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>16. Anwendung jeglicher experimentellen Medikation oder Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen</p> <p>17. Vorangegangene Teilnahme an einer klinischen Studie zu Bempedoinsäure von Esperion</p> <p>18. Anwendung oder geplanter Beginn jeglicher der folgenden verbotenen Arzneimittel/Supplemente während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mipomersen (musste mindestens sechs Monate vor Woche – 5, [Visite S1] beendet worden sein), - Lomitapid oder Apherese-Behandlung (musste mindestens drei Monate vor Woche –5, [Visite S1] beendet worden sein), - Red-Yeast-Rice-Extrakt und Berberin-beinhaltende Produkte musste mindestens zwei Wochen vor Woche –5, [Visite S1] beendet worden sein, - Anwendung eines Cholesterinester-Transferprotein-Inhibitors innerhalb der letzten 2 Jahre (mit Ausnahme von Evacetrapib innerhalb von 3 Monaten), - Statine waren mit folgenden mittleren täglichen Dosierungen verboten: Rosuvastatin ≥ 5 mg, Atorvastatin ≥ 10 mg, Simvastatin ≥ 10 mg, Lovastatin ≥ 20 mg, Pravastatin ≥ 40 mg, Fluvastatin, ≥ 40 mg oder Pitavastatin ≥ 2 mg. <p>Anmerkung: Patienten konnten jegliche verfügbare LMT mit Ausnahme der oben gelisteten Ausschlüsse erhalten, solange sie auf oralen Medikationen für vier Wochen vor der Screening-Visite S1 stabil waren und sie jeden Tag zur gleichen Zeit einnahmen.</p> <p>19. Geplante Initiierung oder Änderung folgender Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Schilddrüsenersatz (6 Wochen vor der Randomisierung) - Diabetes-Medikation (4 Wochen vor der Randomisierung) - Adipositas-Medikation (4 Wochen vor der Randomisierung) - PCSK9-Inhibitoren: Patienten, die aktuell einem kommerziell erhältlichen PCSK9-Inhibitor (Alirocumab oder Evolocumab) erhielten, mussten mindestens drei Dosen vor Visite S1 erhalten haben. Patienten, die zuvor einen PCSK9-Inhibitor erhielten (entweder in Studien oder kommerziell), mussten mindestens vier Monate nach der letzten Dosis vor dem Screening (Woche –5, Visite S1) gewartet haben.
--	--	---

		<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, Ko-Prüfarztes oder Sponsors.</p> <p>22. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen, innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis schwanger zu werden.</p> <p>23. Patienten, die an einer Studie zu einem experimentellen siRNA-Inhibitor der PCSK9 teilgenommen haben, waren ausgeschlossen.</p> <p>24. Bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, war Gemfibrozil durch die Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Das Screening wurde in 67 Studienzentren in den USA (52) und Kanada (15) durchgeführt; 64 Studienzentren randomisierten Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo</p> <p>Im Placebo-Run-in-Zeitraum erhielten die Patienten einfachblind Placebo einmal täglich oral als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 4 Wochen.</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums erhielten die in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten Placebo-Filmtabletten oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung für 24 Wochen.</p> <p>Bempedoinsäure</p> <p>Während des doppelblinden Behandlungszeitraums erhielten die in die Bempedoinsäure-Gruppe randomisierten Patienten Bempedoinsäure 180 mg oral einmal täglich als Filmtablette mit oder ohne Nahrung für 24 Wochen.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation jeden Tag etwa zur gleichen Zeit mit Wasser einzunehmen. An den Tagen der Visiten sollten die Patienten die Einnahme verzögern, bis alle Studienprozeduren abgeschlossen waren.</p> <p>Hintergrund-LMT</p> <p>Die Patienten konnten ihre Hintergrund-LMT während der Studie fortsetzen, sofern die Arzneimittel und Dosierungen für vier Wochen vor dem Screening S1 (Woche –5, Visite S1) stabil (mindestens drei vorherige Dosen waren bei PCSK9-Inhibitoren nötig) oder adjustiert und stabil für vier Wochen zwischen den Visiten S1 und S2 waren. Angewendete Fibrate mussten mindestens sechs Wochen vor dem Screening stabil sein. Bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, war Gemfibrozil (Lopid) durch die Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung ausgeschlossen.</p>

		<p>Stabile LMT umfasste, war aber nicht beschränkt auf folgende Mono- oder Kombinationstherapien:</p> <p><i>Statine</i></p> <p>Patienten, die eine Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung tolerierten, wurden auch als Statin-intolerant betrachtet und konnten das Statin/die Dosierung während der Studie fortsetzen, sofern es/sie stabil war (für mindestens vier Wochen vor dem Screening verwendet) und gut toleriert wurde.</p> <p>Statin-Behandlung mit sehr geringer Dosierung war definiert als eine mittlere tägliche Dosis von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatin < 5 mg • Atorvastatin < 10 mg • Simvastatin < 10 mg • Lovastatin < 20 mg • Pravastatin < 40 mg • Fluvastatin < 40 mg • Pitavastatin < 2 mg <p><i>Selektive Cholesterin- und/oder Gallensäureabsorptionshemmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramin/Colestyramin (Questran, Questran Light, Prevalite, Locholest, Locholest Light) • Colestipol (Colestid) • Colesevelam Hydrochlorid (Welchol, Cholestagel) • Ezetimib (Zetia, Ezetrol) <p><i>Fibrate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenofibrat (Antara, Lofibra, Tricor, Triglide, Lipantil, Supralip) • Bezafibrat (Bezalip) • Ciprofibrat (Modalim) <p>Bei Patienten, die Statine in sehr geringer Dosierung einnahmen, war Gemfibrozil (Lopid) durch die Verschreibungsanweisungen zur Co-Verabreichung ausgeschlossen.</p> <p><i>PCSK9-Inhibitoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alirocumab (Praluent) • Evolocumab (Repatha) <p><i>Andere erlaubte LMTs und Supplemente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niacin (Niaspan, Niacor, Slo-Niacin) <p>Statin-Kombinationsprodukte mussten bei oder unter der oben gelisteten mittleren täglichen Statin-Dosis liegen.</p> <p>Den Patienten wurde zu einer lipidsenkenden Diät gemäß den lokalen oder regionalen Richtlinien geraten und sie wurden angewiesen, diese einzuhalten. Zudem wurden sie ermutigt (soweit dies möglich war), während der gesamten Studie an einem regelmäßigen Sportprogramm teilzunehmen.</p>
--	--	---

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline. <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C, TC, Apo B und hsCRP zu Woche 24 gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung von TGs und HDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen • Laborwerte der Sicherheit und Vitalparameter • Raten kardiovaskulärer Ereignisse <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Etwa fünf Wochen vor der Randomisierung (Tag 1 des Behandlungszeitraums) fand eine Screening-Visite (Visite S1) statt. Darauf folgte der Placebo-Run-in-Zeitraum, in dem zu Woche –4 (Visite S2) und –1 (Visite S3) Visiten durchgeführt wurden.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums fand zu Beginn an Tag 1 (Visite T1), zu Woche 4 (Visite T2), zu Woche 8 (Visite T3, Telefon), zu Woche 12 (Visite T4) und am Ende der Studie zu Woche 24 oder bei Abbruch (Visite T5/EOS) jeweils eine Visite statt.</p> <p>Zum Screening wurden Demografie, medizinische Vorgeschichte, Statin-Intoleranz-Status, Begleitmedikation, Körpergewicht und Größe bzw. BMI, Vitalparameter, Serologie, Schwangerschaft (Serum) und/oder FSH, TSH, Labortests zur klinischen Sicherheit, Nüchtern-Basis-Lipide und HbA_{1c} erfasst und Beratungen zu Ernährung und Sport durchgeführt. Ein Schwangerschaftstest im Urin erfolgte zu Visite T1.</p> <p>Im Placebo-Run-in-Zeitraum wurde zu Visite S2 eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zu Visite S2 und S3 wurden Vitalparameter erfasst und Beratungen zu Ernährung und Sport durchgeführt. Zu Visite S3 erfolgten außerdem ein 12-Kanal-EKG, Labortests zur klinischen Sicherheit, und Untersuchung der Nüchtern-Basis-Lipide.</p> <p>Begleitmedikationen und unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Placebo-Run-in-Zeitraum (S2, S3) und den gesamten Behandlungszeitraum (T1, T2, T3, T4, T5/EOS) erfasst.</p> <p>Während des Behandlungszeitraums wurden zu den Visiten T1, T2, T4 und T5/EOS Vitalparameter, Labortests zur klinischen Sicherheit,</p>

		Nüchtern-Basis-Lipide erfasst. Körpergewicht, HbA _{1c} , Apo B und hsCRP wurden zu den Visiten T1, T4 und T5/EOS untersucht. Proben für die PK wurden zu den Visiten T2, T4 und T5/EOS entnommen. Zu den Visiten T1, T2, T3 und T4 wurden die Patienten zu Ernährung und Sport beraten. Eine körperliche Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG wurden am Ende des Behandlungszeitraums (Visite T5/EOS) durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen von 200 randomisierten Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und 100 randomisierten Patienten in der Placebo-Gruppe wurden bestimmt, um mehr als 95 % Power für die Detektion eines Unterschieds von 15 % in der prozentualen Änderung des berechneten LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline zwischen der Bempedoinsäure-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu ermöglichen. Diese Berechnung basierte auf einem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzlevel von 5 % und einer gesamten Standardabweichung von 15 %. Die Fallzahl von 200 randomisierten Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und 100 randomisierten Patienten in der Placebo-Gruppe ergab eine Gesamtfallzahl von 300 Patienten für die Studie.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Primärprävention versus Sekundärprävention und/oder HeFH stratifiziert und im Verhältnis 2:1 zu Bempedoinsäure oder entsprechendem Placebo mittels IWRS randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).

10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, wurden zur verblindeten Behandlung mit der Studienmedikation am Tag 1 (Visite T1) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verabreichung der Studienmedikation war 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. Bempedoinsäure und Placebo waren von identischer physischer Erscheinung und Verpackung. 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 Zentren, den Sponsor oder das Auftragsforschungsinstitut weiterzugeben. Werte individueller Labormessungen des LDL-C, TG, 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurde Bempedoinsäure 180 mg als Filmtabletten in 100er-Flaschen bereitgestellt. Das entsprechende Placebo war eine Tablette mit identischem physischem Erscheinungsbild und identischer Verpackung. Lediglich für den einfachblinden Placebo-Run-In-Zeitraum wurde das Placebo in 35er-Flaschen bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende Populationen wurden für die Analysen definiert: 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. Das <u>Sicherheitsanalyseset</u> wurde für alle Sicherheitszusammenfassungen verwendet und war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das <u>Vollender-Analyseset</u> wurde für alle primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet und war definiert als alle Patienten des FAS, die laut der Seite des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) zum Behandlungsende die Behandlung mit der

		<p>Studienmedikation abschlossen und zu Woche 12 LDL-C-Werte aufwiesen.</p> <p>Das <u>PK-Analyseset</u> umfasste alle Patienten des Sicherheits-analysesets, die mindestens eine PK-Untersuchung hatten. Diese Patienten wurden für Zusammenfassungen der PK-Konzentration ausgewertet, es sei denn, es wurden größere Protokollabweichungen festgestellt oder es fehlten wichtige Informationen zur Dosierung oder Probenahme.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p><i>Primäre Wirksamkeitsanalyse</i></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Änderung von LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline. LDL-C zur Baseline war definiert als der Mittelwert der LDL-C-Werte von Woche -1 und Tag 1/Woche 0 vor der ersten Dosis (die letzten zwei nicht fehlenden Werte an oder vor Tag 1).</p> <p>In Fällen, bei denen Gesamt-TG > 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>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels Analyse der Kovarianz (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und dem Stratifizierungsfaktor Patiententyp als Faktoren und Baseline-LDL-C als eine Kovariate durchgeführt. Die ANCOVA wurde anhand des FAS durchgeführt, wobei alle Patienten entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe eingeschlossen wurden, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhielten.</p> <p>Um die Möglichkeit ungleicher Varianzen zwischen den Behandlungsgruppen zu berücksichtigen, wurde das ANCOVA-Modell im Rahmen eines gemischten Modells implementiert, wobei die Option <wiederholt/Gruppe> verwendet wurde, um eine separate Schätzung der Restvarianzen für verschiedene Gruppen zu ermöglichen. Modellannahmen für die Durchführung der ANCOVA wurden untersucht, und wenn die Annahmen schwer verletzt wurden, wurden nichtparametrische Methoden in Betracht gezogen.</p> <p>Für LDL-C wurden außerdem deskriptive Statistiken zu jeder Visite und für die Änderung gegenüber Baseline und die prozentuale Änderung gegenüber Baseline erstellt.</p> <p><i>Methoden für fehlende Daten bei der primären Wirksamkeitsanalyse</i></p> <p>Für den primären Endpunkt der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline wurde ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) verwendet, um verschiedene Imputationsstrategien abhängig davon, ob der Patient noch die Studienmedikation erhielt, zu spezifizieren.</p> <p>Bei Patienten mit fehlenden Lipid-Daten zu Woche 12, die keine Studienmedikation mehr erhielten (definiert durch das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation < Datum der Visite zu Woche 12 – 7 Tage) wurde angenommen, dass sie nicht mehr von der</p>
--	--	--

		<p>Studienmedikation profitierten und dass ihr(e) fehlender(n) Wert(e) ähnlich zu den in der Studie verbliebenen Placebo-Patienten mit verfügbaren Daten war(en). Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation über ein regressionsbasiertes Modell mit Stratifizierung und Basisdaten nur von Placebo-Patienten imputiert. In dieses Imputationsmodell wurde die Behandlungsgruppe nicht als Faktor eingeschlossen.</p> <p>Bei Patienten mit fehlenden Lipid-Daten zu Woche 12, die noch Studienmedikation erhielten (Datum der letzten Dosis der Studienmedikation \geq Datum der Visite zu Woche 12 - 7 Tage), wurde angenommen, dass sie weiterhin von der Studienmedikation profitierten, und dass ihre fehlenden Werte ähnlich zu den Patienten waren, die noch Studienmedikation erhielten und für die Daten verfügbar waren. Daher wurden für diese Patienten die Lipidwerte basierend auf den beobachteten Werten ihrer randomisierten Behandlungsgruppe zu Woche 12 imputiert. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation über ein regressionsbasiertes Modell einschließlich Studienmedikation, Stratifizierung und Baseline-Wert imputiert.</p> <p>Implizierte Datensätze wurden mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Stratifizierung (Primärprävention; Sekundärprävention) als Faktoren und Baseline-LDL-C als Kovariate analysiert.</p> <p>Es wurden etwa 200 imputierte Datensätze erstellt, wobei die Ergebnisse der Analyse jedes imputierten Datensatzes mit Hilfe der Rubin-Methode kombiniert wurden. Für beide Behandlungsgruppen wurden der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least squares mean [LSM], LS-Mean (LS-Mittelwert) und der Standardfehler (SE) sowie der Placebo-korrigierte LS-Mittelwert, sein 95%-Konfidenzintervall und der zugehörige p-Wert angegeben. Um die Möglichkeit ungleicher Varianzen zwischen den Behandlungsgruppen zu berücksichtigen, wurde das ANCOVA-Modell innerhalb eines gemischten Modellrahmens implementiert, wobei die Option <wiederholt/Gruppe=> verwendet wurde, um eine separate Schätzung der Restvarianz zwischen den Behandlungsgruppen zu ermöglichen.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</i></p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mittels FAS durchgeführt. Die sekundären Hauptendpunkte, die in die hierarchische Analyse eingeschlossen wurden, waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline 2. Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline 3. Prozentuale Änderung des TC zu Woche 12 gegenüber Baseline 4. Prozentuale Änderung des Apo-B zu Woche 12 gegenüber Baseline 5. Prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline
--	--	--

		<p>LDL-C, Nicht-HDL-C, TC und Apo B wurden mittels des ANCOVA-Modells in vergleichbarer Weise wie der primäre Endpunkt analysiert. Für hsCRP wurde eine nicht-parametrische Analyse (Wilcoxon-Rang-Summen-Test) mit Hodges-Lehmann-Schätzern und Konfidenzintervall durchgeführt. Andere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (absolute Änderung des LDL-C zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline) wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p><i>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf die prozentuale Änderung von Nicht-HDL-C, TC und Apo B gegenüber Baseline wurden auf vergleichbare Weise mittels desselben ANCOVA-Modells analysiert wie der primäre Endpunkt. Die prozentuale Änderung des hsCRP wurde mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rang-Summen-Test analysiert.</p> <p>Für die tertiären Wirksamkeitsendpunkte wurde ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet; angesichts der großen Anzahl der verbleibenden Endpunkte wurden die p-Werte für diese Endpunkte als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Für HDL-C und TG zu Woche 12 und 24 wurden zusammenfassende Statistiken für den tatsächlichen Wert, die Änderung und die prozentuale Änderung zu jeder Visite nach Behandlungsgruppe erstellt.</p> <p>Multiple Vergleiche/Multiplizität</p> <p>Um für den gesamten Typ-I-Fehler zu kontrollieren, wurde ein Gatekeeping- oder hierarchisches Verfahren zur sequentiellen Testung des primären Endpunktes und spezifischer sekundärer Endpunkte angewendet, damit die studienbezogene Rate des Typ-I-Fehlers aufrechterhalten wurde. Folgende Sequenz wurde für das hierarchische Verfahren verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Endpunkt) 2. Prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 24 gegenüber Baseline 3. Prozentuale Änderung des Nicht-HDL-C zu Woche 12 gegenüber Baseline 4. Prozentuale Änderung des TC zu Woche 12 gegenüber Baseline 5. Prozentuale Änderung des Apo-B zu Woche 12 gegenüber Baseline 6. Prozentuale Änderung des hsCRP zu Woche 12 gegenüber Baseline <p>In dieser hierarchischen Teststruktur wurde jede Hypothese mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 getestet. Bei jedem Schritt war statistische Signifikanz notwendig, damit die nächste Hypothese getestet wurde.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p>
--	--	--

		<p>Alle Ergebnisse der Sicherheitsanalysen basieren auf dem Sicherheitsanalyseset. Bei den Sicherheitsdaten wurden keine statistischen Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen vorgenommen, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Systemorganklasse (SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) 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 bis zu 30 Tage nach 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 nach SOC und/oder 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 speziellem Interesse (UESI; metabolische Azidose, Hypoglykämie, hepatische Ereignisse, muskuläre Sicherheitsereignisse, neues Auftreten oder Verschlechterung eines Diabetes, renale, kardiovaskuläre und neurokognitive/neurologische Ereignisse). Es wurden auch Zusammenfassungen nach maximalem Schweregrad erstellt.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zeitpunkt im Verhältnis zur ersten und letzten Dosis der Studienmedikation wurden in Listen nach Patienten zusammengefasst. Die Listen enthielten alle unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als durch die Studienmedikation bedingt betrachtet werden, UESIs und muskelbezogene unerwünschte Ereignisse.</p> <p><i>Weitere Sicherheitsanalysen</i></p> <p>Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurden außerdem klinische Laboruntersuchungen, Vitalparameter, Raten kardiovaskulärer Ereignisse und die PK ausgewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen der primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen wurden durch Wiederholung der oben beschriebenen ANCOVA-Analyse unter Verwendung der folgenden Ansätze durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollender-Analyse: als Sensitivitätsanalyse für alle primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Es fand keine Imputation fehlender Daten statt.

		<ul style="list-style-type: none"> • Adjunktive LMT-Analyse: Um die potenziellen Auswirkungen der Anwendung adjunktiver LMT während der Studie zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte durchgeführt, wobei nur Daten vor der Änderung der LMT nach Baseline verwendet wurden (d.h. Datum des Labortests \leq Änderungsdatum der LMT). Es fand keine Imputation fehlender Daten statt. • On-Treatment-Analyse: Für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte wurde auch eine On-Treatment-Analyse durchgeführt, bei der Daten aus dem Behandlungszeitraum verwendet wurden (d.h. Datum des Labortests \leq das Datum der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation + 7 Tage). Die On-Treatment-Analyse basierte auf dem FAS ohne Imputation fehlender Daten. • Analyse beobachteter Daten: Beobachtete Falldaten ohne Imputation fehlender Daten wurden als Sensitivitätsanalysen für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte verwendet. <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Der primäre Endpunkt des LDL-C wurde innerhalb der unten genannten Subgruppen mit der gleichen Analysemethode analysiert, wie für die Hauptanalyse beschrieben. Die Behandlungs- und Subgruppeninteraktion wurde untersucht, indem zunächst der Interaktionsterm in das ANCOVA-Modell für die Gesamtpopulation aufgenommen wurde. Für die Subgruppenanalysen wurde keine Imputation fehlender Daten durchgeführt. Da die Studie nur in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt wurde, war eine Subgruppe nach Region nicht vorgesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorie des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung (Primärprävention; Sekundärprävention) • Baseline-LDL-C-Kategorie (< 130 mg/dl; \geq 130 mg/dl und < 160 mg/dl; \geq 160 mg/dl) (nur Wirksamkeit) • Diabetes-Vorgeschichte (Ja; Nein) • Alter (< 65 Jahre; \geq 65 Jahre und < 75 Jahre; \geq 75 Jahre) • Ethnie (Weiß; Nicht-Weiß) • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • BMI-Kategorie (< 25 kg/m²; \geq 25 kg/m² und < 30 kg/m²; \geq 30 kg/m²) • Hintergrund-LMT (Statin; Nicht-Statin; Keine) <p>Post-hoc-Analysen</p> <p>Folgende Post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, nachdem die Studie entblindet worden war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund von Bedenken wegen mangelnder Kontrolle durch den Prüfarzt und Nichteinhaltung des Protokolls wurden sieben Patienten aufgrund der Entscheidung des Sponsors an einem Studienzentrum nicht weiter behandelt. Es wurde eine Post-hoc-
--	--	--

		<p>Sensitivitätsanalyse der primären Analyse ohne diese sieben Patienten durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Um die Statin-intolerante Patientenpopulation weiter zu charakterisieren, wurde eine post-hoc-Tabelle zu den Gründen für die Statin-Intoleranz zu Baseline erstellt. Eine Post-hoc-Analyse der prozentualen Änderung des LDL-C zu Woche 4 und 24 gegenüber Baseline wurde nach Hintergrund-Statin-Behandlung, Nicht-Statin-Hintergrund-LMT und keine Hintergrund-LMT durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden 602 Patienten gescreent und 345 Patienten im Verhältnis 2:1 zu entweder zu Bempedoinsäure (n = 234) oder Placebo (n = 111) randomisiert. Insgesamt beendeten 269 Patienten die Studienbehandlung und 76 Patienten brachen sie ab. Des Weiteren beendeten insgesamt 327 Patienten die Studie und 18 Patienten brachen sie vor der Visite am Behandlungsende ab.</p> <p>Siehe Flow-Chart.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Bempedoinsäure</p> <p>a) n = 234 b) n = 234 (mindestens eine Dosis), n = 176 (vollständige Behandlung) c) n = 234</p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 111 b) n = 111 (mindestens eine Dosis), n = 93 (vollständige Behandlung) c) n = 111</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Datum des Screenings des ersten Patienten: 16.11.2016</p> <p>Datum des Studienabschlusses des letzten Patienten: 16.03.2018</p> <p>Sperrung der Datenbank: 16.04.2018</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase
ANCOVA: Analyse der Kovarianz
Apo B: Apolipoprotein B
AST: Aspartat-Aminotransferase
BMI: Body-Mass-Index
CABG: koronare Bypassoperation
CK: Kreatinkinase
CTA: computertomografische Angiographie
DBP: diastolischer Blutdruck
eGFR: geschätzter glomerulärer Filtrationsrate
EKG: Elektrokardiogramm
EOS: End-of-study
FAS: Vollständiges Analyseset
HbA_{1c}: Hämoglobin A1C
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein
ITT: Intention to treat
IWRS: Interactive Web Response System
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LMT: lipidmodifizierende Therapie
Nicht-HDL-C: Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
PCI: Koronarintervention
PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PK: Pharmakokinetik
PMM: Pattern-Mixture-Modell
PT: bevorzugter Begriff
SBP: systolischer Blutdruck
siRNA: kurze interferierende RNA
SOC: Systemorganklasse
TC: Gesamtcholesterin
TG: Triglycerid
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ULN: oberer Normwert

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

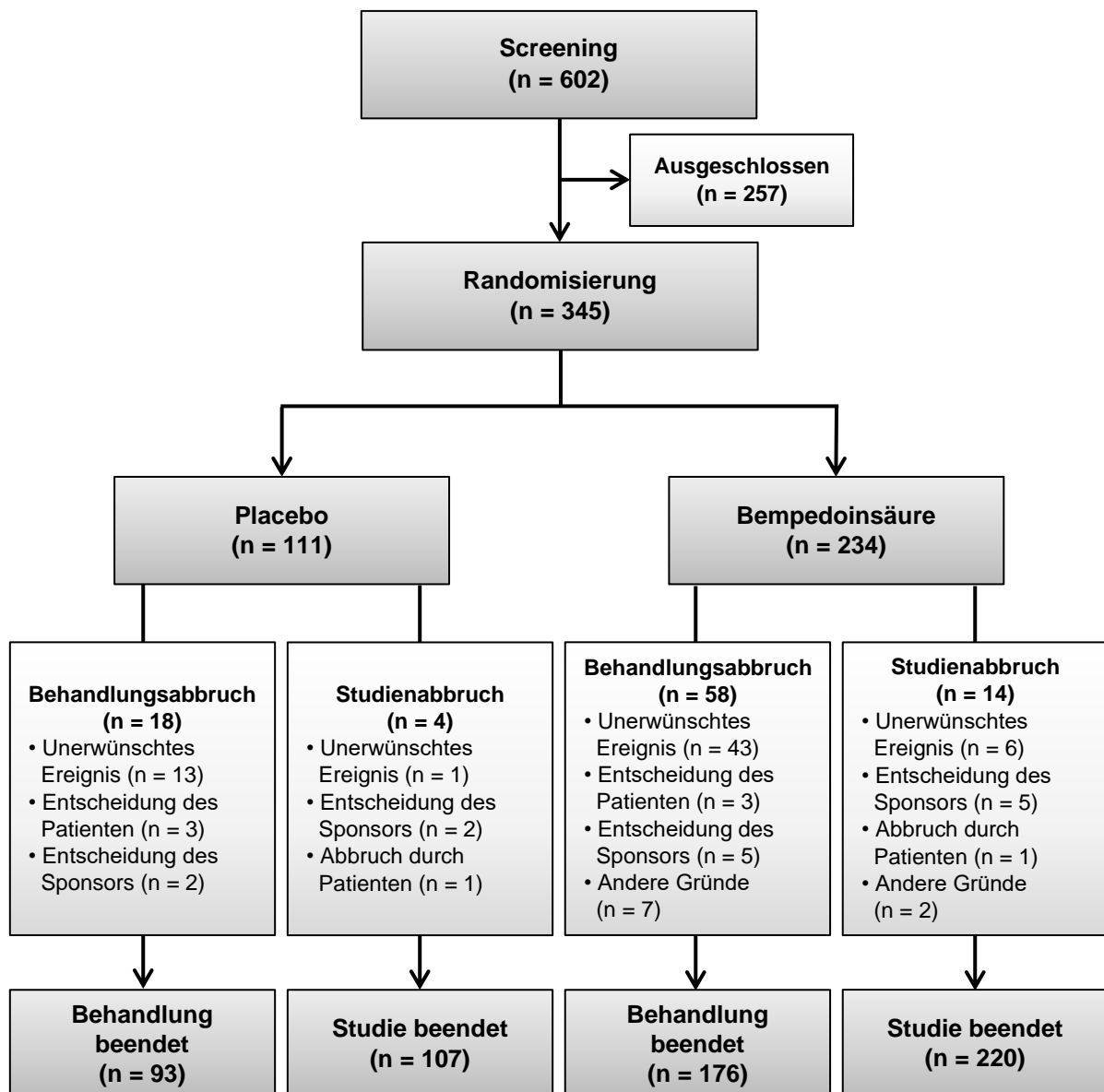


Abbildung 4-315: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

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 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR HARMONY

Studie: CLEAR HARMONY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) 1002-040 (CLEAR HARMONY) Finale Version (21.12.2018)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02666664 zur Studie 1002-040 (CLEAR HARMONY)	B
EU-CTR-Eintrag 2015-004136-36 zur Studie 1002-040 (CLEAR HARMONY)	C
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02666664 zur Studie 1002-040 (CLEAR HARMONY)	D

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 1002-040 (CLEAR HARMONY) um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:

- Bempedoinsäure 180 mg
- Placebo

Die Randomisierung war stratifiziert nach dem kardiovaskulären Risiko des Patienten (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Baseline (niedrig vs. moderat vs. hoch).

A

1.

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

Die Randomisierungssequenz wurde mittels Flex Advantage, einem Interaktiven Web Response System (IWRS), erzeugt.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben 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 Prüfarzt, 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 1002-040 (CLEAR HARMONY) 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 1002-040 (CLEAR HARMONY) wird daher als niedrig bewertet.

A, B, C, D

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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten

(ESP15228) 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, C, D

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, C, D

Endpunkt: _Morbidity: Kardiovaskuläre Ereignisse_**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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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, C, D

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, C, D

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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 mehr als 95 % der 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.

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, C, D

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, C, D

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR WISDOM

Studie: CLEAR WISDOM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) 1002-047 (CLEAR WISDOM) Finale Version (07.01.2019)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02991118 zur Studie 1002-047 (CLEAR WISDOM)	B
EU-CTR-Eintrag 2016-003486-26 zur Studie 1002-047 (CLEAR WISDOM)	C
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02991118 zur Studie 1002-047 (CLEAR WISDOM)	D

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 1002-047 (CLEAR WISDOM) um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:

- Bempedoinsäure 180 mg
- Placebo

Die Randomisierung war stratifiziert nach dem kardiovaskulären Risiko des Patienten (HeFH [mit/ohne ASCVD] vs. nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Baseline (niedrig vs. moderat vs. hoch).

A

1.

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

Die Randomisierungssequenz wurde mittels Medidata Balance®, einem integrierten Randomisierungs- und Prüfpräparat-Managementssystem, erzeugt.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben 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 Prüfarzt, 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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 nein

Angaben 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 nein

Angaben 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, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 1002-047 (CLEAR WISDOM) 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 1002-047 (CLEAR WISDOM) wird daher als niedrig bewertet.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: _Morbidität: LDL-C_****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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, C, D

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 prädefiniertes statistisches Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.
A, B, C, D

Endpunkt: Morbidität: kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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.

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, C, D

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 prädefiniertes statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B, C, D

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 sowie die Plasmakonzentration der Bempedoinsäure (ETC-1002) und seines Metaboliten (ESP15228) 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.

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, C, D

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 gingen. Es lag ein prädefiniertes statistisches Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B, C, D

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Studie: CLEAR SERENITY (ergänzend dargestellt)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) 1002-046 (CLEAR SERENITY) Finale Version (11.12.2018)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02988115 zur Studie 1002-046 (CLEAR SERENITY)	B
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02988115 zur Studie 1002-046 (CLEAR SERENITY)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie 1002-046 (CLEAR SERENITY [ergänzend dargestellt]) um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:

- Bempedoinsäure 180 mg
- Placebo

Die Randomisierung war stratifiziert nach Primärprävention vs. Sekundärprävention und/oder HeFH.

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®, einem integrierten Randomisierungs- und Prüfpräparat-Managementssystem, 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** **nein**Angaben 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 Prüfarzt, 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 nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung, die sie erhielten, verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung und Verpackung.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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 nein

Angaben 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 nein

Angaben 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, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 1002-046 (CLEAR SERENITY [ergänzend dargestellt]) 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 1002-046 (CLEAR SERENITY [ergänzend dargestellt]) wird daher als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _Morbidität: LDL-C_

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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, C

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 gingen. 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, C

Endpunkt: Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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.
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, C

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 prädefiniertes statistisches Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben 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 der aktiven Behandlung (Bempedoinsäure) 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.

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, C

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 prädefiniertes statistischer Analyseplan vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B, C

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_Bempedoinsäure_Anhang4-G.pdf