



IQWiG-Berichte – Nr. 788

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Rapid Report

Auftrag: A18-83
Version: 2.0
Stand: 03.09.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.11.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-83

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Birgit Linnemann, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Das IQWiG dankt der externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Gertrud Egger
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdiger
- Sibylle Sturtz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ezetimib, Sekundärprävention, Koronararterienerkrankung, Akutes Koronarsyndrom, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Ezetimibe, Secondary Prevention, Coronary Artery Disease, Acute Coronary Syndrome, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
Kurzfassung	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
3.3 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Publikationssprache	7
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.8 Besonderheiten im Vorgehen für Fragestellung 1	8
4.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Informationsquellen.....	10
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung und -synthese	11
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	11
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	12
4.3.3 Metaanalysen	13
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	13
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	14

4.3.7	Konkretisierung der Methodik	15
5	Ergebnisse.....	16
5.1	Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung.....	16
5.1.1	Primäre Informationsquellen	16
5.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	16
5.1.1.2	Studienregister	17
5.1.1.3	Herstellieranfragen.....	18
5.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	19
5.1.2.1	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	19
5.1.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	19
5.1.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	19
5.1.3	Resultierender Studienpool	20
5.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	20
5.1.5	Relevanz der Studie HIJ-PROPER.....	21
5.2	Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin)	25
5.2.1	Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden (Fragestellung 1).....	25
5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie (Fragestellung 1).....	28
5.2.3	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1).....	40
5.2.4	Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 1).....	41
5.2.4.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	42
5.2.4.2	Ergebnisse zur Mortalität.....	45
5.2.4.3	Ergebnisse zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität.....	46
5.2.4.4	Ergebnisse zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität	51
5.2.4.5	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	51
5.2.4.6	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	51
5.2.4.7	Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C.....	53
5.2.4.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
5.2.5	Zusammenfassung der Beleglage (Fragestellung 1).....	55
5.3	Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff).....	57
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie (Fragestellung 2).....	57
5.3.2	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2).....	67
5.3.3	Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 2).....	68
5.3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	70
5.3.3.2	Ergebnisse zur Mortalität.....	72

5.3.3.3	Ergebnisse zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität.....	72
5.3.3.4	Ergebnisse zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität	74
5.3.3.5	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	74
5.3.3.6	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	75
5.3.3.7	Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C.....	76
5.3.3.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
5.3.4	Zusammenfassung der Beleglage (Fragestellung 2).....	78
6	Diskussion.....	81
7	Fazit.....	88
8	Literatur	89
9	Studienlisten	100
9.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	100
9.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	104
9.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	105
Anhang A – Suchstrategien		118
A.1	Bibliografische Recherche.....	118
A.2	Suche in Studienregistern	121
Anhang B – Ergebnisse der Studie HIJ-PROPER.....		123
Anhang C – Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Diabetes in der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1).....		130
Anhang D – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte		131
D.1	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen	131

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	15
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	18
Tabelle 4: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	18
Tabelle 5: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	19
Tabelle 6: Studien, die den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen.....	20
Tabelle 7: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studie HIJ-PROPER – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention in der Studie HIJ-PROPER – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin	23
Tabelle 10: Charakterisierung weiterer zu Fragestellung 1 identifizierter Studien – Ezetimib + Statin vs. Statin	26
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	29
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	31
Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie IMPROVE-IT.....	35
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	37
Tabelle 15: Lipidsenkende Vortherapie – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	39
Tabelle 16: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	40
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	41
Tabelle 18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	42
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	43
Tabelle 20: Ergebnisse zur Gesamtmortalität – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	45
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt MACE (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	48

Tabelle 22: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	50
Tabelle 23: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	51
Tabelle 24: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	52
Tabelle 25: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	54
Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)	56
Tabelle 27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	58
Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	59
Tabelle 29: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie COMBO II (Fragestellung 2)	62
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.....	64
Tabelle 31: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.....	66
Tabelle 32: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	67
Tabelle 33: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	68
Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.....	69
Tabelle 35: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.....	71
Tabelle 36: Ergebnisse zur Gesamtmortalität – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	72
Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt MACE und zu den Einzelkomponenten (Morbidity) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	73
Tabelle 38: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Morbidity) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.....	74
Tabelle 39: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	75
Tabelle 40: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	77
Tabelle 41: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2)	79
Tabelle 42: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie HIJ-PROPER.....	123

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulation – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin	125
Tabelle 44: Lipidsenkende Vortherapie – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin.....	126
Tabelle 45: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin .	127
Tabelle 46: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen) – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin	128
Tabelle 47: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin	129
Tabelle 48: Subgruppenergebnisse zum Endpunkt MACE (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo.....	130

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität aus der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1)	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod des kombinierten Endpunkts MACE aus der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1).....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin converting Enzyme (Angiotensin-converting-Enzym)
ACS	Acute coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (koronararterielle Bypassoperation)
CEC	Clinical Endpoints Committee (klinisches Endpunktkomitee)
CK	Creatine Kinase (Kreatinkinase)
CPK	Kreatinphosphokinase
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankungen)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSD	MSD SHARP & DOHME GmbH
mST	maximale Statintherapie
NSTEMI	Non-ST Elevation myocardial Infarction (Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung)
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary Intervention (perkutane koronare Intervention)
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
STEMI	ST Elevation myocardial Infarction (Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.11.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beauftragt.

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte aufgenommen. Bei der Prüfintervention handelte es sich um Ezetimib in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Die Vergleichsintervention stellte entweder ein Statin allein (Fragestellung 1) oder eine Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2) dar. Um einen Nutzen von Ezetimib abzuleiten, war es dabei notwendig, dass sich die beiden Studienarme nur hinsichtlich der zu vergleichenden Wirkstoffe, nicht jedoch hinsichtlich weiterer Faktoren (z. B. unterschiedliche Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C]-Zielwertstrategien) unterschieden.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Morbidität
 - zerebrovaskuläre Morbidität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Myopathie und Rhabdomyolyse
- schwere Lebertoxizität

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Mindeststudiendauer betrug 12 Monate (52 Wochen).

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 untersucht, wie auch der vom G-BA beauftragte Rapid Report, Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle. Die Bewertung zu Fragestellung 1 sollte primär anhand der 2 größten in der systematischen Übersichtsarbeit beschriebenen Studien (IMPROVE-IT: 18 144 randomisierte Patientinnen und Patienten, mediane Beobachtungsdauer: 6 Jahre; HIJ-PROPER: 1734 randomisierte Patientinnen und Patienten, mediane Beobachtungsdauer: 3,86 Jahre) vorgenommen werden. Diese umfassen zusammen mehr als 90 % aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowie ca. 98 % der medianen Patientenjahre aus den Studien in der systematischen Übersicht, die potenziell für die Bewertung der Fragestellung 1 infrage kommen. Die Prüfung der Studienunterlagen hat allerdings ergeben, dass die Studie HIJ-PROPER aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet ist, die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zu beantworten, und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 relevant ist.

Die in den folgenden Abschnitten beschriebene umfassende Informationsbeschaffung sollte ursprünglich herangezogen werden, um zu prüfen, ob es im Vergleich zu den in Zhan et al. 2018 untersuchten Studien weitere Evidenz gibt, die aufgrund der Studiengröße die Ergebnisse aus den Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER infrage stellen könnte, oder ob zusätzliche Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet wurden. Die Studie HIJ-PROPER stellte sich jedoch aufgrund des Studiendesigns als nicht relevant heraus. Da die Aussagesicherheit auf Basis nur 1 einzelnen Studie begrenzt ist, wurden alle mit der Informationsbeschaffung identifizierten Studien (auch die in die systematische Übersicht von Zhan et al. 2018 eingeschlossenen Studien) außerdem daraufhin geprüft, ob sie in der Lage sind, das Ergebnis der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die G-BA- und IQWiG-Website und die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, war es geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammenzufassen.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Ergebnisse

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), die den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 identifiziert. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert, die relevant für Fragestellung 1 sind. Die letzte Suche fand am 04.02.2019 statt.

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgt letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die Bewertung der Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Studie COMBO II.

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) hospitalisiert wurden. Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte gemäß den Fachinformationen. Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronararterieller Bypassoperation mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des

kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt $HR = 1,00$ mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse zeigt sich in der Studie IMPROVE-IT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert.

Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu UEs erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II ist jedoch für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (Maximale-Statintherapie[mST]-Population). In der mST-Population hatten zudem über 90 % der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von

Ezetimib gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 140 Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie, Rhabdomyolyse, allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Fazit

Für Fragestellung 1 ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für Fragestellung 2 ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Prävention

Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases, CVDs) sind Erkrankungen, die vom Gefäßsystem und / oder vom Herz ausgehen. Darunter fallen beispielsweise Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Weltweit stellten CVDs 2016 mit 31 % die häufigste Todesursache dar. Von diesen Todesursachen waren 85 % auf einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zurückzuführen [1]. Zwar gehen regional die Mortalitätsraten zurück, CVDs bleiben aber mit einer steigenden Morbidität und Behinderung verbunden [2-4].

Risikofaktoren für CVDs sind ein ungesunder Lebensstil mit Bewegungsmangel, Tabakkonsum, Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Übergewicht und Adipositas [1,5]. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte haben ein hohes Risiko, weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, Maßnahmen zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse sind daher unbedingt indiziert [5,6].

Gemäß der Europäischen Richtlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen [5] ist die Prävention definiert als eine koordinierte Kombination verschiedener Maßnahmen, gerichtet sowohl auf die gesamte Bevölkerung als auch auf Einzelpersonen, die darauf zielen, die Auswirkungen von CVDs und die damit zusammenhängenden Beeinträchtigungen zu beseitigen oder zu minimieren. Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören neben der Lebensstiländerung (inkl. Ernährungsumstellung, Bewegung und Beenden des Rauchens) auch medikamentöse Maßnahmen. Darunter zählen die Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Blutdrucksenkung und Lipidsenkung [5]. Einen der größten modifizierbaren Risikofaktoren stellt ein hoher Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterin-Spiegel dar. Daher ist die Senkung des LDL-Cholesterins ein wichtiges Ziel bei der Prävention von CVDs [6,7]. Bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte wird die Gabe von lipidsenkenden Wirkstoffen unabhängig vom Ausgangswert empfohlen [5,6].

Zur Senkung des LDL-Cholesterins bei Dyslipidämie und / oder hohem kardiovaskulärem Risiko stehen verschiedene Möglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Statine stellen gemäß den Behandlungsleitlinien derzeit das Mittel der ersten Wahl in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen dar [5,8,9]. Zur zusätzlichen Senkung des LDL-Cholesterins kann eine Kombination aus Ezetimib und einem Statin eingesetzt werden [5,6,8].

Koronare Herzkrankheit

Die KHK ist eine dauerhafte Verengung der Herzkranzgefäße. Sie stellt eine klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose der Herzkranzgefäße dar [9]. Durch die Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer chronischen Unterversorgung des Myokards, die zu einem

Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel führt. Dies manifestiert sich typischerweise als Angina Pectoris.

Akute, unmittelbar lebensbedrohliche Episoden der KHK werden unter dem Begriff ACS zusammengefasst. Dabei handelt es sich um einen Sammelbegriff für die Krankheitsbilder instabile Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) oder ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und plötzlicher Herztod. Diese Krankheitsbilder sind insbesondere präklinisch nicht sicher zu differenzieren, sodass der Begriff ACS üblicherweise als präklinische Arbeitsdiagnose genutzt wird, solange keine gesicherte Diagnose vorliegt [9,10].

Das klinische Bild der chronischen KHK ist variabel und reicht von asymptomatischen (stummen) Verläufen bis zur belastungsabhängigen stabilen Angina Pectoris [9].

Angina Pectoris (Brustenge) ist ein anfallsartiger retrosternaler oder thorakaler Schmerz, verursacht durch die Verkrampfung oder den kurzzeitigen reversiblen Verschluss eines oder mehrerer Koronargefäße. Auslöser ist unter anderem körperliche oder psychische Belastung. Der dadurch erhöhte Sauerstoffbedarf des Myokards steht dann im Missverhältnis zum Sauerstoffangebot. Die Unterversorgung des Myokards verursacht den Brustschmerz [9,11]. Ein reproduzierbarer Schmerz, der in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin innerhalb weniger Minuten verschwindet, wird als stabile Angina Pectoris bezeichnet. Dabei liegen abhängig von der individuellen Belastungstoleranz verschiedene Schweregrade vor. Diese werden nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society unterschieden (CCS-Klassifikation) [9]. Ein erstmalig oder in Ruhe auftretender Angina-Pectoris-Anfall oder jede Veränderung eines vormals stabilen Verlaufs ohne Infarktnachweis wird als instabile Angina Pectoris bezeichnet [12].

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.11.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung eines Fragenkatalogs sowie die Möglichkeit der Beratung zu spezifischen Fragestellungen im Einzelfall.

Die Bearbeitung des Projekts erfolgte durch eine interne Projektgruppe. Auf Basis einer Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Im Vergleich zur Projektskizze haben sich für den Rapid Report folgende methodische Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Ergänzung des Einschlusskriteriums für die Prüf- und Vergleichsintervention (Abschnitt 4.1.2):

Bei einer Therapie mit Lipidsenkern ist allgemein eine Einstellung der Patientinnen und Patienten auf bestimmte LDL-C-Zielwerte vorgesehen. Wenn diese zwischen den Studienarmen verschieden sind, lässt sich ein etwaig beobachteter Effekt nicht mehr auf die Intervention oder die Vergleichstherapie allein zurückführen. Daher wurde beim Einschlusskriterium für die Prüf- und Vergleichsintervention die Anforderung ergänzt, dass es – um einen Nutzen von Ezetimib abzuleiten – notwendig ist, dass sich die beiden Studienarme nur hinsichtlich der zu vergleichenden Wirkstoffe, nicht jedoch hinsichtlich weiterer Faktoren (z. B. unterschiedliche LDL-C-Zielwertstrategien) unterscheiden.

- Änderung des Vorgehens zur Bewertung der Fragestellung 1 (Abschnitt 4.1.8):

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. [13] zum Thema Ezetimib zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen wurden Studien zum Vergleich von Ezetimib in Kombination mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff mit einem den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff allein oder in Kombination mit Placebo eingeschlossen.

Die Bewertung zu Fragestellung 1 sollte ursprünglich primär anhand der 2 größten in der systematischen Übersicht beschriebenen Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER vorgenommen werden, da die 12 kleineren Studien der systematischen Übersicht die Ergebnisse der großen Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER nicht infrage stellen können.

Die Prüfung der Studienunterlagen hat allerdings ergeben, dass die Studie HIJ-PROPER aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet ist, die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zu beantworten, und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 relevant ist (siehe Abschnitt 5.1.5 für eine ausführliche Begründung).

Die durchgeführte Informationsbeschaffung sollte ursprünglich herangezogen werden, um zu prüfen, ob es im Vergleich zu den in Zhan et al. 2018 untersuchten Studien weitere Evidenz gibt, die aufgrund der Studiengröße die Ergebnisse aus den Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER infrage stellen könnte, oder ob zusätzliche Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet wurden. Die Studie HIJ-PROPER stellte sich jedoch aufgrund des Studiendesigns als nicht relevant heraus. Da die Aussagesicherheit auf Basis nur 1 einzelnen Studie begrenzt ist, wurden außerdem alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien (auch die in die systematische Übersicht von Zhan et al. 2018 eingeschlossenen Studien) daraufhin geprüft, ob sie in der Lage sind, das Ergebnis der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.2.1).

- Das Studienregister Sanofi Clinical Study Results wurde nur in Bezug auf Einträge mit Ergebnisberichten zu bereits als relevant eingestuften Studien geprüft und nicht, wie ursprünglich geplant, vollständig durchsucht.

3.3 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 2.0 vom 03.09.2019 ersetzt Version 1.0 des Rapid Reports vom 28.06.2019. Folgende Änderungen sind in Version 2.0. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Version 1.0 wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt MACE in der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1) als niedrig bewertet. Aufgrund von Informationen zum zeitlichen Verlauf der Studienabbrüche in der Studie, die sich aus einem Dokument der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) ergeben [14], wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MACE in der vorliegenden Version 2.0 als hoch bewertet. Eine nähere Erläuterung findet sich in Abschnitt 5.2.4.1 der vorliegenden Version 2.0. Die Änderung führte in der Konsequenz zu Anpassungen des Berichts in den Abschnitten 5.2.4.1, 5.2.4.3, 5.2.5, 6 und 7 sowie in der Kurzfassung. Die Änderung hat insofern Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung, als dass für Fragestellung 1 für den kombinierten Endpunkt MACE statt eines Hinweises auf einen höheren Nutzen ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen abgeleitet wird.
- Abschnitt 5.2.4.3 der vorliegenden Version 2.0 wurde um eine genauere Beschreibung der Operationalisierung der in den kombinierten Endpunkt MACE eingehenden Komponente nicht tödlicher Myokardinfarkt ergänzt. Zudem wurde im selben Abschnitt eine Einschätzung der Relevanz möglicher periprozeduraler Enzyminfarkte auf das Ergebnis des kombinierten Endpunkts aufgenommen. Das Ergebnis der Nutzenbewertung wird durch diese Änderung nicht beeinflusst.

4 Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [15] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Bei der Prüfintervention handelte es sich um Ezetimib in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Vergleichsintervention stellte entweder ein Statin allein (Fragestellung 1) oder eine Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2) dar.

Um einen Nutzen von Ezetimib abzuleiten, war es dabei notwendig, dass sich die beiden Studienarme nur hinsichtlich der zu vergleichenden Wirkstoffe, nicht jedoch hinsichtlich weiterer Faktoren (z. B. unterschiedliche LDL-C-Zielwertstrategien) unterschieden.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Morbidität
 - zerebrovaskuläre Morbidität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Myopathie und Rhabdomyolyse

- schwere Lebertoxizität

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche patientenrelevante Endpunkte ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten (52 Wochen), da nur Langzeitstudien verlässliche Daten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse liefern können [16].

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, bei denen Ezetimib in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse angezeigt ist (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin gemäß Zulassung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) oder mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2) gemäß Zulassung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (siehe Abschnitt 4.1.4)
E6	Mindeststudiendauer: 12 Monate (52 Wochen) (siehe Abschnitt 4.1.5)
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe Abschnitt 4.1.6)
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [17] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>	

4.1.8 Besonderheiten im Vorgehen für Fragestellung 1

In eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Zhan et al. [13] zum Thema Ezetimib zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen wurden Studien zum Vergleich von Ezetimib in Kombination mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff mit einem den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff allein oder in Kombination mit Placebo eingeschlossen. Insgesamt wurden in der systematischen Übersichtsarbeit 26 RCTs zu dieser Fragestellung identifiziert, in denen jeweils Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einem Statin allein untersucht wurde. Davon schlossen 14 RCTs in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung ein und kämen damit grundsätzlich für die Bewertung der 1. Fragestellung (Vergleich gegenüber Statin-Monotherapie) des beauftragten Rapid Reports infrage.

Diese 14 Studien unterscheiden sich jedoch stark bezüglich der Teilnehmerzahlen und bezüglich der Beobachtungsdauer. Die 2 größten Studien (IMPROVE-IT: 18 144 randomisierte Patientinnen und Patienten, mediane Beobachtungsdauer: 6 Jahre; HIJ-PROPER: 1734 randomisierte Patientinnen und Patienten, mediane Beobachtungsdauer: 3,86 Jahre) umfassen dabei zusammen mehr als 90 % aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowie ca. 98 % der

medianen Patientenjahre aus den insgesamt 14 Studien. Daher können die Ergebnisse der 12 kleineren Studien die Ergebnisse der Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER nicht infrage stellen. Die systematische Übersichtsarbeit untersucht, wie auch der vom G-BA beauftragte Rapid Report, die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Die wesentlichen patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen sind in dieser berichtet. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der 14 Studien erhoben [13].

Die Bewertung zu Fragestellung 1 sollte daher primär anhand der Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER vorgenommen werden. Die Prüfung der Studienunterlagen hat allerdings ergeben, dass die Studie HIJ-PROPER aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet ist, die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zu beantworten, und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (siehe Abschnitt 5.1.5 für eine ausführliche Begründung).

Die in den folgenden Abschnitten beschriebene umfassende Informationsbeschaffung sollte ursprünglich herangezogen werden, um zu prüfen, ob es im Vergleich zu Zhan et al. 2018 weitere Evidenz gibt, die aufgrund der Studiengröße die Ergebnisse aus den Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER infrage stellen könnte, oder ob zusätzliche Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet wurden. Die Studie HIJ-PROPER stellte sich jedoch aufgrund des Studiendesigns als nicht relevant heraus. Da die Aussagesicherheit auf Basis nur 1 einzelnen Studie begrenzt ist, wurden alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien (auch die in die systematische Übersicht von Zhan et al. 2018 eingeschlossenen Studien) außerdem daraufhin geprüft, ob sie in der Lage sind, das Ergebnis der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.2.1).

4.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben hätten, wären die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst worden. Es war geplant, die jeweils vorgenommenen Änderungen im Rapid Report explizit zu vermerken.

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - AstraZeneca. AstraZeneca Clinical Trials
 - Merck. Merck Clinical Trials

Darüber hinaus wurde in folgenden Studienregistern nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht:

- PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem
- Sanofi-Aventis. Sanofi Clinical Study Results
- Herstelleranfragen

Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus der Übersicht der Hersteller wurden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu den Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingingen, wurden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wurde bei folgenden Herstellern:

- MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD)
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselktion untersucht wird [19]. Dabei erfolgten beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse wurden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wurde das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, galt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer

Aspekte. Andernfalls fanden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [20] untersucht werden. Sollte der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$) ergeben, war geplant, davon auszugehen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll sei. Im Fall von mindestens 5 Studien sollte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [21] erfolgen. Als Ergebnis sollte der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, war es geplant, bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt zu verwenden. Dazu sollten die Studien ausreichend ähnlich sein und es sollte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Wäre ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar gewesen, hätte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen können.

Hätte der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) ergeben, wäre im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt worden. Bei 4 oder weniger Studien wäre eine qualitative Zusammenfassung erfolgt. In beiden Fällen wäre außerdem untersucht worden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen hätten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [22] angewendet werden können.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, war es geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis hätte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel war es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Region,
- Ethnie,
- LDL-C-Ausgangswert.

Wenn sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergaben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden können (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit war von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse

randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

4.3.7 Konkretisierung der Methodik

Für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte sowie für deren Einzelkomponenten wurde das Hazard Ratio (HR) als adäquates Effektmaß bevorzugt [16]. Bei der Betrachtung von Ereigniszeiten ist es möglich, dass ein Vorteil aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten des Ereignisses abgeleitet wird, auch wenn diese Ereignisse in beiden Armen bei ähnlich vielen Patientinnen und Patienten auftreten. Da es sich bei sämtlichen Einzelkomponenten des herangezogenen kombinierten kardiovaskulären Endpunkts um schwere und ggf. auch irreversible Ereignisse handelt, nach denen der Krankheitszustand der Patientin oder des Patienten meist verschlechtert ist, ist eine Verschiebung des Zeitpunkts des ersten Auftretens einer der Einzelkomponenten ebenfalls von Bedeutung. Für Fragestellung 2 der Nutzenbewertung lagen jedoch keine Ereigniszeitanalysen vor. Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in den Studienarmen wurde daher in diesem Fall das Odds Ratio (OR) als Effektmaß herangezogen. Dieses erlaubt einen Vergleich dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienarmen das Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich lagen für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt keine verwertbaren Daten vor, weshalb die patientenrelevanten Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Es ist zudem aufgrund der jeweils geringen Ereigniszahl mit durchweg nicht statistisch signifikantem Ergebnis aber nicht davon auszugehen, dass Ereigniszeitanalysen zu qualitativ unterschiedlichen Aussagen führen würden.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

5.1.1 Primäre Informationsquellen

5.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.1. Die letzte Suche fand am 28.01.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.3.

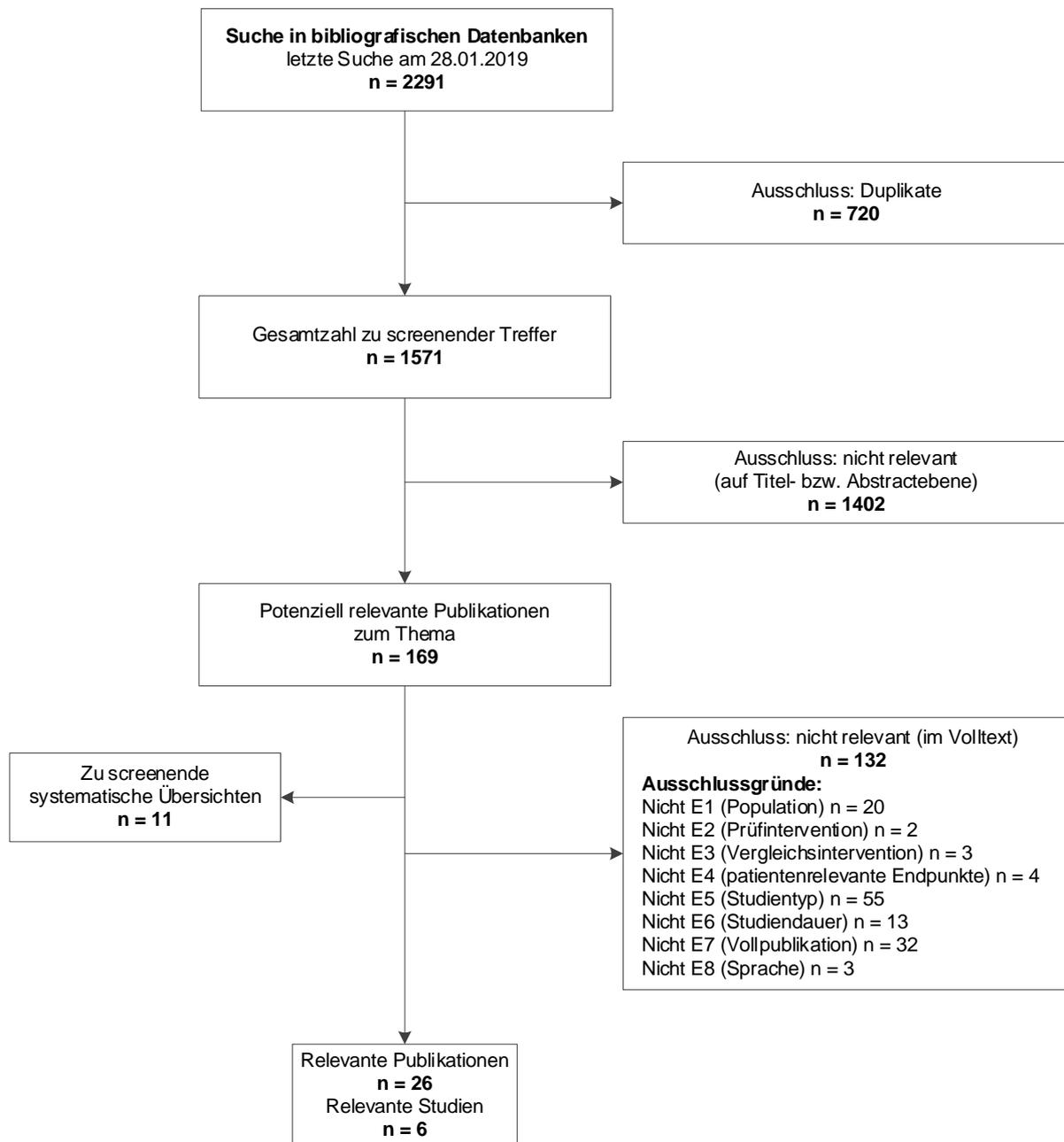


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

5.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 3):

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
IMPROVE-IT	NCT00202878	ClinicalTrials.gov [23]	ja [26]
	2005-001059-39	EU Clinical Trials Register [24]	ja [27]
	P04103	Merck Clinical Trials [25]	ja [28]
COMBO II	NCT01644188	ClinicalTrials.gov [29]	ja [31]
	2011-004130-34	EU Clinical Trials Register [30]	ja [32]

In den Studienregistern wurden 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.4).

23 Registereinträge konnten nicht sicher ein- oder ausgeschlossen werden, da nicht ausreichend Informationen vorliegen. Diese Studien werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 04.02.2019 statt.

5.1.1.3 Herstelleranfragen

Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 4):

Tabelle 4: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
IMPROVE-IT	MSD	Studienbericht [33]
COMBO II	Sanofi-Aventis	Studienbericht [34]
		Zusatzanalysen für die frühe Nutzenbewertung [35]

Zu den Studien Okada 2012, IIS-31925 und VYCTOR, die ebenfalls beim Hersteller MSD angefordert wurden, hat dieser keine Dokumente übermittelt, sondern für diese von Forschern initiierten Studien (Investigator-initiated Trials) auf die die Studie durchführende Einrichtung verwiesen.

Diese 3 Studien wurden daher auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen bewertet. Die Studie Okada 2012 [36] wurde auf Basis der Informationen aus der Publikation, die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurde, in den Studienpool der Nutzenbewertung aufgenommen. Für die Studien IIS-31925 [37] und VYCTOR [38] wird auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen davon ausgegangen, dass diese Studien für die Bewertung nicht relevant sind, da nicht klar ist, ob überhaupt die für die Nutzenbewertung relevante

Population eingeschlossen wurde, und zudem in der Studie VYCTOR die Patientenzahl mit 90 Patientinnen und Patienten nur sehr gering ist.

Zur Studie COMBO II war aus vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Alirocumab bekannt, dass die Gesamtpopulation der Studie COMBO II die Voraussetzung einer zulassungskonformen Behandlung mit Alirocumab nicht erfüllt (siehe Abschnitt 5.2.2, Abschnitt „Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation“). Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis neben dem Studienbericht auch die im Rahmen des Auftrags A18-74 verwendeten Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation (vgl. [39]) angefordert. Diese Dokumente wurden vom Hersteller übermittelt.

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

5.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf den Websites der European Medicines Agency (EMA) und der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

5.1.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

5.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 11 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 5: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Luo 2014	Vollpublikation [40]
Luo 2016	Vollpublikation [41]

5.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 8 Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), identifiziert werden, die den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen (siehe auch Tabelle 6).

Tabelle 6: Studien, die den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen

Studie	Verfügbare Dokumente			Betrachtung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	
Studien für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin)				
IMPROVE-IT	ja [42-59]	ja [23-25] / ja [26-28]	ja [33]	ja
Liu 2017	ja [60]	nein	nein	nein ^a
Luo 2014	ja [40]	nein	nein	nein ^a
Luo 2016	ja [41]	nein	nein	nein ^a
Okada 2012	ja [36]	nein	nein	nein ^a
Wang 2016	ja [61]	nein	nein	nein ^a
Wang 2017	ja [62]	nein	nein	nein ^a
Studien für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff)				
COMBO II	ja [63-66]	ja [29,30] / ja [31,32]	ja [34,35]	ja
a: Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet (siehe Abschnitt 5.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).				

Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 [13] identifiziert (siehe Abschnitt 4.1.8), von den 12 über die Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER hinaus dort eingeschlossenen RCTs mit Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden atherosklerotischen Erkrankung entsprechen 6 auch den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Umgang mit der Studie HIJ-PROPER ist in Abschnitt 5.1.5 beschrieben.

5.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Tabelle 7 zeigt alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse. Die identifizierten laufenden Studien sind alle relevant für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Für Fragestellung 2 wurde keine laufende relevante Studie identifiziert.

Tabelle 7: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
RACING	Studienregistereintrag, NCT03044665 [67,68]	RCT	3780 ^a	laufend (15.02.2023)
ROSUZET-IVUS	Studienregistereintrag, NCT03169985 [69,70]	RCT	280	laufend (31.12.2023)
The Effect of Simvastatin Combined With Ezetimibe in Patients With Stable Angina and Diabetes	Studienregistereintrag, NCT03771053 [71]	RCT	240	laufend (31.12.2019)
<p>a: Laut den Einschlusskriterien werden Patientinnen und Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, ACS, koronarer Revaskularisation und anderen arteriellen Revaskularisationen, ischämischem Schlaganfall oder mit einer peripheren arteriellen Erkrankung eingeschlossen. Demnach wäre möglicherweise nur eine Teilpopulation aus dieser Studie für die vorliegende Fragestellung 1 relevant.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

5.1.5 Relevanz der Studie HIJ-PROPER

Wie in Abschnitt 4.1.8 dargelegt, sollte die Bewertung zu Fragestellung 1 primär anhand der 2 größten im Cochrane-Review von Zhan et al. 2018 [13] beschriebenen Studien IMPROVE-IT und HIJ-PROPER vorgenommen werden, die zudem vom G-BA in den Tragenden Gründen zur Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib [72] angeführt werden.

Die Prüfung der Studienunterlagen [73,74] hat aber ergeben, dass die in Tabelle 8 und Tabelle 9 beschriebene Studie HIJ-PROPER aus den nachfolgenden Gründen nicht für die Beantwortung der Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studie HIJ-PROPER – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HIJ-PROPER	RCT, offen, parallel	erwachsene (≥ 20 Jahre) Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie und Hospitalisierung wegen ACS ^b (innerhalb von 72 h vor Randomisierung)	Ezetimib + Pitavastatin (N = 869) Pitavastatin (N = 865)	Screening: innerhalb von 72 h nach Hospitalisierung wegen ACS Behandlung: k. A. geplante Beobachtungsdauer: mind. 3 Jahre tatsächliche mediane Beobachtungsdauer: 3,9 Jahre	19 Studienzentren in Japan 01/2010–03/2016	primär: kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder koronararterieller Bypassoperation sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: Die ACS-Definition umfasst Patientinnen und Patienten mit einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, NSTEMI oder STEMI.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention in der Studie HIJ-PROPER – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie	Intervention	Vergleich
HIJ-PROPER	Ezetimib 10 mg/Tag + Pitavastatin 2 mg/Tag	Pitavastatin 2 mg/Tag
Dosisanpassung: Die Pitavastatin-Dosis (1–4 mg/Tag) konnte während der gesamten Studiendauer angepasst werden, um den gruppenspezifischen LDL-C-Zielwert (≤ 70 mg/dl im Interventionsarm, 90–100 mg/dl im Vergleichsarm) zu erreichen.		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Statine als Pitavastatin wurden zu Studienbeginn abgesetzt und durch Pitavastatin ersetzt. 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere lipidsenkende Medikamente als Ezetimib und Statine zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) ▪ Langzeitmedikation mit oralen Glukokortikoiden 		
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; vs.: versus		

Die Studie HIJ-PROPER ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Ezetimib in Kombination mit Pitavastatin mit Pitavastatin als Monotherapie. Die Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt. eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie, die innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, NSTEMI oder STEMI) hospitalisiert wurden.

Insgesamt wurden 869 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib + Pitavastatin-Arm und 865 in den Pitavastatin-Arm randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten sollten für mindestens 3 Jahre beobachtet werden, die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer in der Studie betrug 3,9 Jahre.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 9 beschriebenen Schema. Ezetimib und Pitavastatin wurden gemäß den jeweiligen Fachinformationen verabreicht [75,76]. Pitavastatin ist zur Behandlung primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, aber nicht zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zugelassen [76]. Das Vorliegen einer Dyslipidämie war ein Einschlusskriterium der Studie HIJ-PROPER. Die in der Studie untersuchte Population stellt somit nur eine Teilpopulation der für die Bewertung relevanten Population dar, nämlich Patientinnen und Patienten mit ACS in der Vorgeschichte und einer Dyslipidämie.

Die LDL-C-Zielwertstrategien unterschieden sich allerdings deutlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die europäische Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfiehlt bei Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eine

Reduktion der LDL-C-Werte auf ≤ 70 mg/dl bzw. um 50 % bei Ausgangswerten von 70 bis 135 mg/dl (ohne lipidsenkende Vorbehandlung) [5]. In der Studie HIJ-PROPER haben alle Patientinnen und Patienten aufgrund des vorherigen ACS-Ereignisses ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Im Interventionsarm (Ezetimib + Pitavastatin) sollte die Pitavastatin-Dosis dahin gehend angepasst werden, dass die Patientinnen und Patienten einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichten. Im Vergleichsarm (Pitavastatin-Monotherapie) sollte die Pitavastatin-Dosis hingegen so angepasst werden, dass die Patientinnen und Patienten nur einen höheren LDL-C-Zielwert von 90 bis 100 mg/dl erreichten. Diese unterschiedlichen Zielwerte spiegeln sich auch in der mittleren Pitavastatin-Dosis in den Studienarmen wider. Während die mittlere Pitavastatin-Dosis im Ezetimib + Pitavastatin-Arm 2,36 mg/Tag betrug, lag diese im Pitavastatin-Arm jedoch nur bei 2,02 mg/Tag. Dies zeigt, dass im Pitavastatin-Arm nicht die größtmögliche LDL-C-Senkung unter Ausreizung der Statindosis angestrebt wurde, sondern die LDL-C-Werte der Patientinnen und Patienten auch unter nicht maximaler Pitavastatin-Dosis in dem festgelegten Zielkorridor eingestellt wurden. Unter Umständen wäre es im Vergleichsarm also möglich gewesen, niedrigere LDL-C-Zielwerte zu erreichen.

Auf Basis dieses Studiendesigns kann die Studie HIJ-PROPER keine Antwort auf die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung liefern, da unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie können nicht abgeschätzt werden. Daher ist die Studie HIJ-PROPER, abweichend vom ursprünglich geplanten Vorgehen, nicht für die vorliegende Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 relevant. Da die Studie HIJ-PROPER vom G-BA in den Tragenden Gründen zur Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib aufgeführt wird [72] und es sich bei dieser um die zweitgrößte Studie nach der Studie IMPROVE-IT handelt, werden die Ergebnisse der Studie HIJ-PROPER in Anhang B dargestellt.

Selbst wenn die Studie für die Nutzenbewertung relevant wäre, könnte die Berücksichtigung der Studie HIJ-PROPER das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT nicht beeinflussen. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde in der systematischen Übersicht von Zhan et al. 2018 [13] bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie HIJ-PROPER als unklar bewertet. Dieser Aspekt wurde überprüft und die Einschätzung der Verdeckung der Gruppenzuteilung als unklar wird geteilt. Dadurch ergäbe sich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial und damit eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit für die Studie HIJ-PROPER (siehe Kapitel 6).

5.2 Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin)

5.2.1 Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden (Fragestellung 1)

Da sich die Studie HIJ-PROPER aufgrund des Studiendesigns als nicht relevant herausstellte und somit nur noch 1 Studie zur Fragestellung 1 vorlag, wurden alle zusätzlich zur Studie IMPROVE-IT in der umfassenden Informationsbeschaffung identifizierten Studien (auch die in die systematische Übersicht von Zhan et al. 2018 eingeschlossenen Studien) daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, das Ergebnis der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der in Tabelle 6 dargestellten weiteren 6 identifizierten Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung weiterer zu Fragestellung 1 identifizierter Studien – Ezetimib + Statin vs. Statin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Liu 2017	RCT	Erwachsene (80–90 Jahre) mit bestätigtem ACS ^b	Ezetimib 10 mg/Tag + Atorvastatin 10 mg/Tag (N = 114) Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 116)	Behandlung: 12 Monate	China 06/2012–12/2014	primär: kombinierter Endpunkt aus Herztod, Myokardinfarkt und ungeplanter Revaskularisation sekundär: UEs
Luo 2014	RCT	Erwachsene mit Karotis-Atherosklerose und Hypercholesterinämie ^c	Ezetimib 10 mg/Tag + Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 40) Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 44)	Behandlung: 12 Monate	China 07/2010–12/2011	primär ^d : k. A. sekundär: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, UEs
Luo 2016	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene mit KHK und Karotis-Atherosklerose ^e	Ezetimib 10 mg/Tag + Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 74) Atorvastatin 20 mg/Tag + Placebo (N = 74)	Behandlung: 12 Monate	China 06/2012–09/2013	primär ^d : k. A. sekundär: Herztod, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, UEs
Okada 2012	RCT	Erwachsene mit KHK und LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl	Ezetimib 10 mg/Tag + Atorvastatin 10 mg/Tag oder Rosuvastatin 2,5 mg/Tag (N = 78) Atorvastatin 20 mg/Tag oder Rosuvastatin 5 mg/Tag (N = 72)	Behandlung: 12 Monate	k. A.	primär: LDL-C-Reduktion sekundär: UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung weiterer zu Fragestellung 1 identifizierter Studien – Ezetimib + Statin vs. Statin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Wang 2016	RCT	Erwachsene mit KHK und Hyperlipidämie	Ezetimib 10 mg/Tag + Rosuvastatin 10 mg/Tag (N = 55) Rosuvastatin 10 mg/Tag (N = 51)	Behandlung: 12 Monate	China 01/2011–01/2014	primär: neuer oder wiederkehrender Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Herztod, Schlaganfall sekundär: UEs
Wang 2017	RCT	Erwachsene mit Karotis-Atherosklerose mit Diabetes mellitus Typ 2 und KHK ^f	Ezetimib 10 mg/Tag + Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 51) Atorvastatin 20 mg/Tag (N = 49)	Behandlung: 12 Monate	China 06/2015–06/2016	primär ^d : k. A. sekundär: UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten aus den Angaben der Publikation.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit geplanter koronararterieller Bypassoperation und dauerhafter Hochdosistherapie mit Atorvastatin (> 10 mg/Tag) waren ausgeschlossen.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit Hypertonie, Bluterkrankungen, hepatorener Dysfunktion, schweren Infektionskrankheiten und Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen. 83,3 % der Patientinnen und Patienten waren an einer KHK erkrankt.</p> <p>d: Auf Basis der vorliegenden Informationen bleibt unklar, welcher der primäre Endpunkt der Studie war.</p> <p>e: Patientinnen und Patienten mit Hypertonie, Bluterkrankungen, hepatorener Dysfunktion, schweren Infektionskrankheiten und Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen.</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, malignen Tumoren, sekundärer Hypertonie, Herzinsuffizienz und Leber- und Nierenerkrankungen waren ausgeschlossen.</p> <p>CIMT: Carotid Intima-media Thickness; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Diese 6 Studien schlossen insgesamt 818 Patientinnen und Patienten ein. Die Beobachtungsdauer betrug in jeder Studie 12 Monate. 2 der 6 Studien [60,61] untersuchten kardiovaskuläre Ereignisse als primären Endpunkt, 2 Studien [40,41] als sekundäre Endpunkte und 2 Studien [36,62] lieferten nur Informationen zu UEs als patientenrelevanten Endpunkten.

In der systematischen Übersicht von Zhan et al. 2018 [13] wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials in all diesen Studien als unklar beschrieben. Dieser Aspekt der Verzerrungspotenzial-Bewertung wurde in den Studien überprüft und die Einschätzung, dass die Verdeckung der Gruppenzuteilung in den 6 Studien unklar ist, wird geteilt. Demnach weisen alle 6 Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial und entsprechend eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

Aufgrund der Studiengröße und der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit können die in Tabelle 10 aufgeführten Studien damit das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT weder infrage stellen noch die Aussagesicherheit erhöhen (siehe Kapitel 6). Die Ergebnisse werden daher in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie (Fragestellung 1)

Studiendesign

Tabelle 11 und Tabelle 12 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMPROVE-IT	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen ACS ^b (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung), deren LDL-C-Werte zwischen 50 und 125 mg/dl (ohne lipidsenkende Vortherapie) bzw. zwischen 50 und 100 mg/dl (mit lipidsenkender Vortherapie) liegen	Ezetimib/Simvastatin ^c (N = 9067) Simvastatin + Placebo (N = 9077)	Screening: innerhalb von 10 Tagen nach Hospitalisierung wegen ACS geplante Behandlungsdauer: mind. 2,5 Jahre tatsächliche mediane Behandlungsdauer: 4,4 Jahre geplante Beobachtungsdauer: mind. 2,5 Jahre tatsächliche mediane Beobachtungsdauer: 6 Jahre	1147 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Ecuador, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, den Niederlanden, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Singapur, Slowakei, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, der Schweiz, Taiwan, der Tschechischen Republik, der Türkei, der Ukraine, Ungarn, den USA 10/2005–09/2014	primär: kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder koronararterieller Bypassoperation mind. 30 Tage nach Randomisierung sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Die ACS-Definition umfasst Patientinnen und Patienten mit einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, NSTEMI oder STEMI. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit STEMI wurde mit dem 2. Amendment zum Studienprotokoll gestoppt, da die geplante Anzahl von Patientinnen und Patienten mit STEMI bereits erreicht war.

c: Ezetimib und Simvastatin wurden in der Studie IMPROVE-IT als Fixkombination verabreicht.

ACS: akutes Koronarsyndrom; k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
IMPROVE-IT	Ezetimib/Simvastatin 10 mg / 40 mg 1-mal täglich am Abend + Placebo für Simvastatin (2-mal)	Simvastatin 40 mg 1-mal täglich am Abend + Placebo für Ezetimib/Simvastatin + Placebo für Simvastatin
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vor Amendment 5 zum Studienprotokoll war eine Dosiserhöhung (doppelblind^a) von Simvastatin auf 80 mg/Tag erlaubt, falls LDL-C-Wert an 2 aufeinanderfolgenden Messungen > 79 mg/dl ▪ Mit Amendment 5 zum Studienprotokoll^b durfte keine Erhöhung der Simvastatin-Dosis auf 80 mg/Tag mehr erfolgen. Patientinnen und Patienten, die 80 mg/Tag Simvastatin mindestens 1 Jahr eingenommen hatten und keine Symptome von Muskeltoxizität zeigten, durften diese Dosis fortführen. Für Patientinnen und Patienten, die 80 mg/Tag Simvastatin für weniger als 1 Jahr eingenommen hatten, wurde die Simvastatin-Dosis auf 40 mg/Tag reduziert. 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lipidsenkende Behandlung für mind. 4 Wochen vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis, deren Stärke zur LDL-C-Senkung nicht die von Simvastatin 40 mg/Tag überschreitet^c <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lipidsenkende Behandlung mit Simvastatin > 40 mg/Tag, Atorvastatin ≥ 40 mg/Tag, Rosuvastatin, Ezetimib/Simvastatin-Fixkombination, Ezetimib in freier Kombination mit jeglicher Dosierung eines Statins <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclosporin ▪ andere den Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikamente (z. B. Fibrate, andere Statine als Simvastatin) ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itrakonazol, Macrolidantibiotika) ▪ Amiodaron ▪ Verapamil und Diltiazem ▪ Der Beginn einer Behandlung mit Amlodipin^e oder Ranolazin^e sollte vermieden werden. 		
<p>a: Patientinnen und Patienten erhielten 3 Tablettendosen mit der Anweisung, aus jeder Dose abends 1 Tablette einzunehmen. Im Ezetimib/Simvastatin-Arm enthielt Dose A das Kombinationspräparat Ezetimib/Simvastatin, Dose B Placebo für Simvastatin 40 mg und Dose C Placebo für Simvastatin 40 mg. Im Simvastatin + Placeboarm enthielt Dose A Placebo für das Kombinationspräparat Ezetimib/Simvastatin, Dose B Simvastatin 40 mg und Dose C Placebo für Simvastatin 40 mg. Im Falle einer Dosisanpassung wurde das Placebo für Simvastatin in Dose C gegen Simvastatin 40 mg ausgetauscht. Um dadurch keine Entblindung herbeizuführen, erfolgte eine Dummy-Titration auch bei Patientinnen und Patienten (Verhältnis 2:1), deren LDL-C-Wert ≤ 79 mg/dl war.</p> <p>b: Die Dosisbeschränkung von Simvastatin mit Amendment 5 zum Studienprotokoll (22.06.2011) folgt den Vorgaben eines Sicherheitshinweises der FDA vom 08.06.2011 aufgrund schwerer Myopathien, die unter Simvastatin 80 mg vor allem im 1. Jahr der Einnahme aufgetreten sind.</p> <p>c: Eine stärkere lipidsenkende Therapie war erlaubt, wenn sie nach dem qualifizierenden ACS-Ereignis begonnen wurde.</p> <p>d: Die kurzzeitige Behandlung mit einer nicht erlaubten Begleitmedikation war möglich, solange die Studienmedikation für den Behandlungszeitraum unterbrochen und danach sofort wiederaufgenommen wurde.</p> <p>e: Wenn keine Alternative zu einer Therapie mit Amlodipin oder Ranolazin bestand, durfte die Dosis von 40 mg/Tag Simvastatin nicht überschritten werden.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Die Studie wurde weltweit in 1147 Studienzentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, NSTEMI oder STEMI) hospitalisiert wurden. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit STEMI wurde allerdings mit dem 2. Amendment zum Studienprotokoll (20.09.2007) gestoppt, um das geplante Verhältnis zwischen STEMI- und NSTEMI-Patientinnen und -Patienten einzuhalten. Ein Mindestalter von 50 Jahren wurde nur für Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI, die nicht vorher an der EARLY-ACS-Studie teilgenommen hatten, festgelegt. Bei der EARLY-ACS-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Eptifibatid mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI. Die Altersverteilung in der Studie IMPROVE-IT getrennt nach den Ereignissen instabile Angina Pectoris, NSTEMI und STEMI bleibt daher unklar.

Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Vortherapie mit Lipidsenkern (ja vs. nein) sowie Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris und NSTEMI vs. STEMI) und für Patientinnen und Patienten der EARLY-ACS-Studie nach der randomisiert zugeteilten Studienmedikation (Eptifibatid vs. Placebo).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 12 beschriebenen Schema. Die Fixkombination Ezetimib/Simvastatin und Simvastatin als Monotherapie wurden gemäß den jeweiligen Fachinformationen verabreicht [77,78]. Protokollgemäß sollte eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis auf 80 mg/Tag erfolgen, wenn der LDL-C-Wert an 2 aufeinanderfolgenden Messungen > 79 mg/dl betrug. Im Juni 2011 veröffentlichte die FDA einen Sicherheitshinweis zu Simvastatin, da vor allem im 1. Jahr der Einnahme von 80 mg Simvastatin schwere Myopathien aufgetreten waren [79]. Daraufhin erfolgte mit Amendment 5 zum Studienprotokoll (22.06.2011) eine Beschränkung der Simvastatin-Dosis auf 40 mg/Tag für Patientinnen und Patienten, die 80 mg/Tag Simvastatin kürzer als 1 Jahr eingenommen hatten. Nur Patientinnen und Patienten, die 80 mg/Tag Simvastatin bereits länger als 1 Jahr eingenommen hatten und die darunter keine Anzeichen von Myopathien zeigten, durften diese Dosis fortführen. Insgesamt musste die Dosisreduktion von 80 mg auf 40 mg Simvastatin nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten vorgenommen werden (insgesamt bei 5,6 %, im Ezetimib/Simvastatin-Arm bei 2,5 %, im Simvastatin-Arm bei 8,7 %) und ist daher ohne Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte. Entsprechend dem Warnhinweis der FDA [79] sollte nach Amendment 5 zum Studienprotokoll der Beginn einer Behandlung mit Amlodipin oder Ranolazin aufgrund des erhöhten Risikos für Myopathien oder Rhabdomyolysen während der Studie vermieden werden. Wenn keine Alternative zu einer solchen Therapie bestand, durfte die Dosis von 40 mg/Tag Simvastatin nicht überschritten werden. Dies entspricht für die gleichzeitige Gabe von Amlodipin nicht den Vorgaben der Fachinformation, die in einem solchen Fall eine Senkung der Simvastatin-Dosis auf 20 mg/Tag empfiehlt [77,78]. Während der Studie haben insgesamt 17,3 % der Patientinnen und Patienten Amlodipin erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder koronararterieller Bypassoperation (CABG) mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Todesursachen, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Hospitalisierungen wegen instabiler Angina Pectoris und ausgewählte Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden durch ein unabhängiges, verblindetes klinisches Endpunktkomitee (Clinical Endpoints Committee [CEC]) bewertet.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt, es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Kurz vor dem geplanten Datenbankschluss wurde in der Studie IMPROVE-IT festgestellt, dass für einige der Hospitalisierungen aufgrund nicht kardiovaskulärer Ereignisse keine SUEs in der Datenbank berichtet waren und daher eine zusätzliche Bereinigung der Datenbank notwendig war. Da die fehlenden SUE-Daten jedoch sehr wahrscheinlich keine zusätzlichen Ereignisse für die klinischen Wirksamkeitsendpunkte oder für die UEs von besonderem Interesse liefern würden und die Studienergebnisse kurz nach dem initial geplanten Datenbankschluss auf einer Konferenz präsentiert werden sollten, wurden 2 Datenbankschlüsse durchgeführt. Der 1. Datenbankschluss erfolgte, wie ursprünglich geplant, am 21.10.2014. Dieser Datenbankschluss wurde für die Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten und zu den UEs von besonderem Interesse herangezogen. Der 2. Datenbankschluss wurde am 23.01.2015 durchgeführt, nachdem der zusätzliche SUE-Abgleich stattgefunden hatte. Die Daten vom 2. Datenbankschluss wurden für die Auswertungen der Gesamtraten zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen herangezogen. Im Prozess des SUE-Abgleichs wurden insgesamt 926 zusätzliche SUEs identifiziert. Aus diesen wurden 11 potenzielle Ereignisse zu Wirksamkeitsendpunkten identifiziert, von denen jedoch nur 4 vom CEC bestätigt wurden, und 19 potenzielle Ereignisse zu UEs von besonderem Interesse, von denen nur 3 durch das CEC bestätigt wurden. Diese 7 Ereignisse

sind nicht in die Analysen eingegangen, da für die Auswertungen zu den Wirksamkeitsendpunkten und zu den UEs von besonderem Interesse in der Studie IMPROVE-IT die Daten vom 1. Datenbankschluss verwendet wurden. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Ereignissen ist dies ohne Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Studienpopulation

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie IMPROVE-IT sind in Tabelle 13 beschrieben.

Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie IMPROVE-IT

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
IMPROVE-IT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung wegen ACS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ instabile Angina Pectoris^a ▫ NSTEMI^a ▫ STEMI^b ▪ Bei Einnahme von Lipidsenkern seit mehr als 4 Wochen vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis und Fortsetzung der Einnahme: LDL-C senkende Potenz der Medikation \leq Simvastatin 40 mg ▪ LDL-C-Konzentration^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei nicht mit Lipidsenkern vorbehandelten (lipidtherapie-naiven) Patientinnen und Patienten: LDL-C \geq 50 mg/dl und \leq 125 mg/dl ▫ bei Einnahme von Lipidsenkern seit mehr als 4 Wochen: LDL-C \geq 50 mg/dl und \leq 100 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 Stunden vor Screening / Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hämodynamische Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie aufgrund von Herzinsuffizienz - instabiles oder schweres Lungenödem / dekompensierte Herzinsuffizienz - akute Mitralklappeninsuffizienz, akuter Ventrikelseptumdefekt ▫ wiederholt auftretende Symptome kardialer Ischämie ▫ Schlaganfall oder TIA ▫ Arrhythmien <ul style="list-style-type: none"> - Kammerflimmern - anhaltende Kammertachykardie (> 30 Sekunden) - kompletter Herzblock - hochgradiger Herzblock 2. Grades ▪ aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminase (\geq 2-facher oberer Grenzwert des Normbereichs) ▪ innerhalb der letzten 30 Tage: Behandlung mit Dialyse oder Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ▪ Behandlung mit in der Studie verbotener Medikation wie z. B. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ciclosporin ▫ andere den Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikamente (z. B. Fibrate, andere Statine als Simvastatin, Ezetimib) ▫ starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Macrolidantibiotika) ▫ Verapamil und Diltiazem

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie IMPROVE-IT (Fortsetzung)

a: Teilnehmerinnen und Teilnehmer der EARLY-ACS-Studie, die klinisch stabil waren, oder Patientinnen und Patienten, die nicht an der EARLY-ACS-Studie teilnahmen, mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Symptome kardialer Ischämie in Ruhe mit mindestens 1 Episode von mindestens 10 Minuten Dauer, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten in den letzten 10 Tagen vor dem Screening
- Alter \geq 50 Jahre
- Mindestens 1 der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:
 - EKG-Veränderungen: neue ST-Streckensenkung \geq 0,1 mV in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen oder vorübergehende ($<$ 30 Minuten) ST-Streckenhebung \geq 0,1 mV in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen
 - Troponin I oder Troponin T und / oder CK-MB-Wert $>$ oberer Grenzwert des Normbereichs
 - Diabetes mellitus
 - Vorgeschichte eines Myokardinfarkts
 - Vorgeschichte einer peripheren arteriellen Erkrankung
 - Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung
 - CABG mindestens 3 Jahre vor Studieneintritt
 - koronare Mehrgefäßerkrankung, die bereits durch eine Katheteruntersuchung dokumentiert war

b: Patientinnen und Patienten mit STEMI mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Symptome kardialer Ischämie in Ruhe mit mindestens 1 Episode von mindestens 30 Minuten Dauer in Verbindung mit dem klinischen Ereignis, das zur Hospitalisierung geführt hat
- neue EKG-Veränderungen: dauerhafte ST-Streckenhebung \geq 0,1 mV in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen, pathologische Q-Wellen in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen oder Linksschenkelblock
- Troponin I oder Troponin T und / oder CK-MB-Wert $>$ oberer Grenzwert des Normbereichs
- Vorliegen eines akuten anterioren Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung oder \geq 50 Jahre

Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit STEMI wurde mit dem 2. Amendment zum Studienprotokoll gestoppt, da die geplante Anzahl von Patientinnen und Patienten mit STEMI bereits erreicht war.

c: gemessen innerhalb von 24 Stunden nach Hospitalisierung

ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: koronararterielle Bypassoperation; CK: Kreatinkinase; CK-MB: Kreatinkinase in Herzmuskelzellen; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EKG: Elektrokardiogramm; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; PCI: perkutane koronare Intervention; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 14 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib/ Simvastatin	Simvastatin + Placebo
IMPROVE-IT	N ^a = 9067	N ^a = 9077
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	64 (10)
Geschlecht [w / m], %	75 / 25	76 / 24
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	7578 (83,6)	7624 (84,0)
schwarz	261 (2,9)	238 (2,6)
asiatisch	386 (4,3)	387 (4,3)
spanische Abstammung	406 (4,5)	402 (4,4)
andere ^b	436 (4,8) ^c	426 (4,7) ^c
qualifizierendes ACS-Ereignis, n (%)		
instabile Angina Pectoris	2175 (24,0)	2211 (24,4)
NSTEMI	4302 (47,4)	4253 (46,9)
STEMI	2584 (28,5)	2606 (28,7)
fehlend	6 (0,1)	7 (0,1)
Zeit zwischen qualifizierendem Ereignis und Randomisierung [Tage], MW (SD)	5,5 (5,2)	5,4 (3,1)
LDL-C zu Baseline ^d [mg/dl], MW (SD)	93,8 (19,9)	93,8 (20,1)
perkutane koronare Intervention nach qualifizierendem ACS-Ereignis (und vor Randomisierung)	6385 (70,4)	6321 (69,6)
kardiovaskuläre Ereignisse vor qualifizierendem ACS-Ereignis, n (%)		
Angina Pectoris ^e	3731 (41,1)	3718 (41,0)
vorheriger Myokardinfarkt	1925 (21,2)	1881 (20,7)
vorherige perkutane koronare Intervention	1766 (19,5)	1796 (19,8)
vorherige koronararterielle Bypassoperation	842 (9,3)	842 (9,3)
Herzinsuffizienz	419 (4,6)	371 (4,1)
zerebrovaskuläre Erkrankung	628 (6,9)	638 (7,0)
periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	487 (5,4)	518 (5,7)
Schlaganfall	336 (3,7)	346 (3,8)
Bluthochdruck, n (%)	5580 (61,5)	5557 (61,2)
Diabetes mellitus, n (%)	2459 (27,1)	2474 (27,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib/ Simvastatin	Simvastatin + Placebo
IMPROVE-IT	N ^a = 9067	N ^a = 9077
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	3204 (35,3)	3141 (34,6)
Exraucher ^f	2913 (32,1)	2896 (31,9)
Raucher ^g	2943 (32,5)	3035 (33,4)
fehlend	7 (0,1)	5 (0,1)
Therapieabbruch, n (%)	2501 (27,6)	2607 (28,7)
Studienabbruch ^h , n (%)	1235 (13,6)	1249 (13,8)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: setzt sich zusammen aus den Ethnien uramerikanisch oder Ureinwohner von Alaska, Ureinwohner von Hawaii oder der pazifischen Inseln, andere Ethnien, fehlende Angaben sowie aufgrund von Vorschriften nicht erlaubte Angaben zur Ethnie c: eigene Berechnung d: Als Baselinewert wurde der Wert zum Zeitpunkt des qualifizierenden ACS-Ereignisses angesehen. e: keine Angaben zur Form der Angina Pectoris f: definiert als aufgehört vor mindestens 1 Jahr g: definiert als Raucher innerhalb des vergangenen Jahres h: Studienabbrecher exklusive Todesfälle – im Ezetimib/Simvastatin-Arm sind 964 (10,6 %), im Simvastatin + Placeboarm 968 (10,7 %) Patientinnen und Patienten vor der letzten Visite verstorben ACS: akutes Koronarsyndrom; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Behandlungsarmen der Studie IMPROVE-IT ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend männlich, im Mittel 64 Jahre alt und überwiegend kaukasischer Abstammung. Das qualifizierende ACS-Ereignis vor der Randomisierung war bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein NSTEMI, bei ca. 29 % ein STEMI und bei ca. 24 % eine instabile Angina Pectoris. Der LDL-C-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Mittel bei 93,8 mg/dl.

Ca. 41 % der Patientinnen und Patienten hatten vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis schon eine Angina Pectoris und ca. 21 % einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Weitere Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck und Diabetes mellitus lagen bei etwa 61 % bzw. 27 % der Patientinnen und Patienten vor.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, unterscheidet sich mit 27,6 % im Ezetimib/Simvastatin-Arm und 28,7 % im Simvastatin + Placeboarm kaum. Hauptgründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Armen UEs sowie die Weigerung der

Patientin oder des Patienten, 3 Tabletten einzunehmen. Der Anteil der Studienabbrüche ist zwischen den Studienarmen ebenfalls ausgeglichen.

Vorbehandlung mit lipidsenkenden Wirkstoffen und kardiovaskuläre Begleitmedikation

Tabelle 15 beinhaltet Informationen zu lipidsenkenden Wirkstoffen, die zu Studienbeginn von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eingenommen wurden. Tabelle 16 enthält Angaben zur kardiovaskulären Begleitmedikation, die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf erhalten haben.

Tabelle 15: Lipidsenkende Vortherapie – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib/ Simvastatin	Simvastatin + Placebo
IMPROVE-IT	N ^a = 9067	N ^a = 9077
lipidsenkende Therapie zum Zeitpunkt des qualifizierenden ACS-Ereignisses, n (%)	3227 (35,6)	3207 (35,3)
Statine	3135 (34,6)	3111 (34,3)
Ezetimib	31 (0,3)	23 (0,3)
Ezetimib + Statin	18 (0,2)	13 (0,1)
Fibrate	99 (1,1)	116 (1,3)
Niacin	44 (0,5)	38 (0,4)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
ACS: akutes Koronarsyndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib/ Simvastatin	Simvastatin + Placebo
IMPROVE-IT	N ^a = 9067	N ^a = 9077
Begleitmedikation ^b , n (%)		
Aspirin	8730 (96,3)	8785 (96,8)
Betablocker	8312 (91,7)	8332 (91,8)
ACE-Inhibitoren	6797 (75,0)	6915 (76,2)
Angiotensin-Rezeptorblocker	3235 (35,7)	3168 (34,9)
Thienopyridine	7911 (87,3)	7905 (87,1)
Aspirin + Thienopyridine	7799 (86,0)	7816 (86,1)
Calciumkanalblocker	2993 (33,0)	3151 (34,7)
Diuretika	4279 (47,2)	4266 (47,0)
Nitrate	4185 (46,2)	4248 (46,8)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Angaben beziehen sich auf die Begleitmedikation während des gesamten Studienverlaufs ab dem Zeitpunkt der Randomisierung</p> <p>ACE: Angiotensin-converting-Enzym; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten war zum Zeitpunkt des qualifizierenden ACS-Ereignisses mit einer lipidsenkenden Therapie vorbehandelt. Diese Vorbehandlung erfolgte bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Statinen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit anderen lipidsenkenden Medikamenten (Ezetimib, Ezetimib + Statin, Fibraten, Niacin) vorbehandelt wurden, ist in beiden Behandlungsgruppen sehr gering. Die Vorbehandlung mit Ezetimib sowie Ezetimib in Kombination mit einem Statin war zudem ein Ausschlusskriterium der Studie IMPROVE-IT.

Die häufigsten kardiovaskulären Begleitmedikationen waren Aspirin (ca. 97 %), Betablocker (ca. 92 %) und Thienopyridine (ca. 87 %).

Weder für die lipidsenkende Vorbehandlung noch für die kardiovaskuläre Begleitmedikation zeigen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

5.2.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1)

Tabelle 17 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMPROVE-IT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft.

5.2.4 Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 1)

Tabelle 18 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MA CE) ^a	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^b	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie ^c	Rhabdomyolyse ^d	Schwere Lebertoxizität
IMPROVE-IT	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	nein ^f

a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall
b: aufgetreten mindestens 30 Tage nach Randomisierung
c: definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert ≥ 10 -mal ULN bei 1 Messung oder mit CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen
d: Definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert $\geq 10\ 000$ mU/ml oder mit CK-Wert ≥ 10 -mal ULN bei 1 Messung (oder CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen) und Anzeichen einer Nierenschädigung. Eine Nierenschädigung war definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: erhöhter Kreatininspiegel (absolute Erhöhung von $\geq 0,5$ mg/dl oder Erhöhung um $\geq 50\%$ im Vergleich zur letzten dem Ereignis vorausgehenden Messung), Myoglobinurie oder brauner Urin.
e: Endpunkt nicht erhoben
f: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CK: Kreatinkinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus

Anmerkungen zu patientenrelevanten Endpunkten

Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität lagen keine Daten vor, da in der Studie IMPROVE-IT keine Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität erhoben wurden. Auch der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMPROVE-IT nicht erhoben.

5.2.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 19 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^a	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^b	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie ^c	Rhabdomyolyse ^d	Schwere Lebertoxizität
IMPROVE-IT	N	N ^e	H ^{e,f}	N ^e	N	– ^g	– ^g	N	N ^e	N ^e	N ^e	– ^h

a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall
b: aufgetreten mindestens 30 Tage nach Randomisierung
c: definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbares Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert ≥ 10 -mal ULN bei 1 Messung oder mit CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen
d: Definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbares Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert $\geq 10\ 000$ mU/ml oder mit CK-Wert ≥ 10 -mal ULN bei 1 Messung (oder CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen) und Anzeichen einer Nierenschädigung. Eine Nierenschädigung war definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: erhöhter Kreatininspiegel (absolute Erhöhung von $\geq 0,5$ mg/dl oder Erhöhung um ≥ 50 % im Vergleich zur letzten dem Ereignis vorausgehenden Messung), Myoglobinurie oder brauner Urin.
e: Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht wird das endpunktspezifische VZP als hoch bewertet. Subgruppenanalysen nach Geschlecht für diesen relevanten Endpunkt liegen nur in der Vollpublikation Kato et al. 2017 [55], jedoch nicht im Studienbericht vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Analyse wird als unklar eingestuft, da in der Vollpublikation [55] das verwendete statistische Modell die Stratifizierungsfaktoren, die in der Studie geplant waren und in den dort durchgeführten Analysen auch verwendet wurden, nicht berücksichtigt. Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen werden Ergebnisse zudem nur für selektive Auswertungspopulationen berichtet, die Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Subgruppe pro Behandlungsarm wird nicht berichtet und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs unterscheidet sich die Gesamtzahl der Ereignisse von der im Studienbericht.
f: hohes Verzerrungspotenzial aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten
g: Endpunkt nicht erhoben
h: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CK: Kreatinkinase; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus; VZP: Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt MACE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. In der Studie IMPROVE-IT haben in beiden Armen ca. 14 % der Patientinnen und Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen (siehe Tabelle 14). Aus einem Dokument der FDA geht hervor, dass ca. 11 % die Studie abgebrochen haben, ohne dass für sie ein Ereignis für den

primären Endpunkt erfasst wurde. Diese Patientinnen und Patienten wurden für den primären Endpunkt zensiert [14]. Die meisten Ereignisse für den kombinierten Endpunkt MACE traten im ersten Jahr nach Randomisierung auf. Aus dem Dokument der FDA geht darüber hinaus hervor, dass die Abbruchraten gerade in den ersten Jahren zeitlich differenziell sind, indem in dieser Zeit im Ezetimib + Simvastatin-Arm mehr Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen haben [14]. Unter Berücksichtigung des kleinen absoluten Unterschieds der Ereignisse im kombinierten Endpunkt ist nicht ausgeschlossen, dass der beobachtete Effekt durch die zeitlich differenziellen Studienabbrüche zu erklären ist. Die FDA hat zudem Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigen, dass der beobachtete Effekt im primären Endpunkt bereits bei kleinen Änderungen der Annahmen für die Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht mehr statistisch signifikant ist [14]. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt MACE als hoch bewertet.

Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation der Studie IMPROVE-IT als niedrig bewertet.

Somit können aus den vorhandenen Daten basierend auf 1 Studie für den kombinierten Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Zusätzlich wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht (siehe Abschnitt 5.2.4.8) für alle Endpunkte als hoch eingestuft. Subgruppenanalysen nach Geschlecht liegen nur für folgende relevante Endpunkte vor: Gesamtmortalität, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE), Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die relevanten Endpunkte liegen zudem nur in der Vollpublikation Kato et al. 2017 [55], jedoch nicht im Studienbericht vor. Das in der Vollpublikation berichtete statistische Modell berücksichtigt nicht die Stratifizierungsfaktoren, die in der Studie geplant waren und in den dort durchgeführten Analysen auch verwendet wurden. Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen werden zudem Ergebnisse nur für selektive Auswertungspopulationen berichtet, die Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Subgruppe wird nicht angegeben und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs weicht die in der Publikation berichtete Gesamtzahl der Ereignisse von der im Studienbericht ab. Aufgrund dessen wird die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Analyse als unklar und das Verzerrungspotenzial für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht demnach als hoch eingestuft. Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht können somit maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

5.2.4.2 Ergebnisse zur Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache ab und war in der Studie IMPROVE-IT operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis. Die Bewertung der Todesfälle bzw. der Todesursache erfolgte dabei durch das unabhängige, verblindete CEC. Nur durch das CEC adjudizierte Ereignisse gingen in die Analyse ein. Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität. Die Kaplan-Meier-Kurve zu diesem Endpunkt ist in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse zur Gesamtmortalität – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPROVE-IT					
Gesamtmortalität	9067	k. A. 1215 (13,4)	9077	k. A. 1231 (13,6)	0,99 [0,91; 1,07]; 0,782
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und nach randomisiert zugeteilter Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie) ACS: akutes Koronarsyndrom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus					

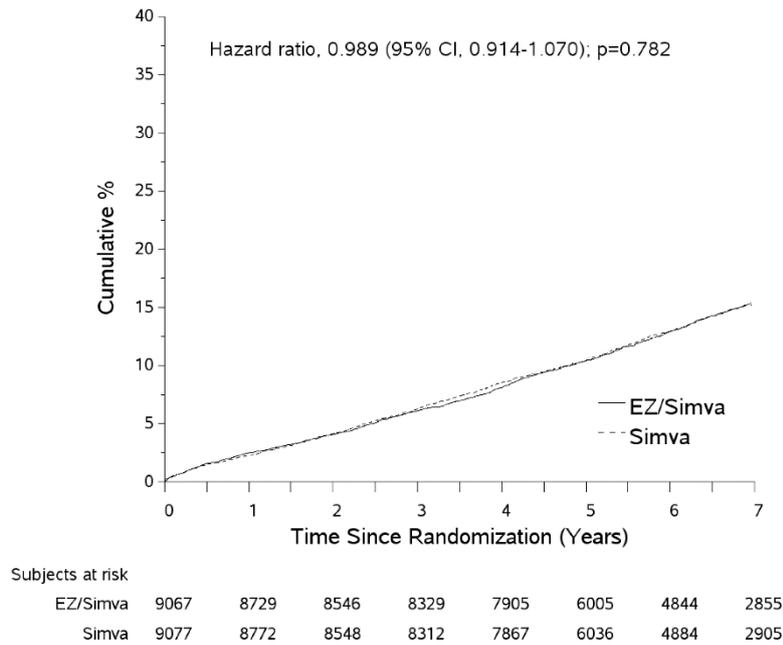


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität aus der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

5.2.4.3 Ergebnisse zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität

MACE

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels PCI oder CABG mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Auch weitere kombinierte Endpunkte der Studie berücksichtigten fast alle Revaskularisationen als Einzelkomponenten. Revaskularisationen per se sind jedoch nicht zweifelsfrei patientenrelevant, da in der vorliegenden Operationalisierung nicht nachvollziehbar ist, inwiefern die Revaskularisation dringend indiziert war. Zudem werden patientenrelevante Ereignisse, die in der Folge gegebenenfalls eine Koronarrevaskularisation erfordern könnten, durch die Ereignisse Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Als patientenrelevanter kombinierter Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher die im Folgenden beschriebene, präspezifizierte Kombination ohne Revaskularisationen herangezogen.

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten

kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Ein Myokardinfarkt wurde als Ereignis gewertet, wenn ein klinisches Bild entsprechend eines Myokardinfarktes vorlag, bestätigt durch entsprechende Befunde im Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Erhöhung von Laborwerten (Troponin oder Kreatinkinase). Bei postprozeduralen Myokardinfarkten nach PCI oder CABG waren Befunde im EKG und / oder eine Erhöhung der Laborwerte ausreichend. Demnach konnten Myokardinfarkte als Ereignis in den Endpunkt eingehen, die allein basierend auf einer Erhöhung der Laborwerte als solcher diagnostiziert wurden. Der Anteil an postprozeduralen Enzyminfarkten war in der Studie IMPROVE-IT jedoch sehr gering und machten lediglich 2,1 % (Ezetimib / Simvastatin-Arm) bzw. 2,5 % (Simvastatin-Arm) bezogen auf alle Myokardinfarkte (tödlich und nicht tödlich) aus [14], sodass nicht von einem relevanten Einfluss auf das Ergebnis für diesen Endpunkt ausgegangen wird. Schlaganfälle waren definiert als akutes neurologisches Defizit mit tödlichem Ausgang oder einer Dauer > 24 h, das von einer Ärztin / einem Arzt als Schlaganfall diagnostiziert wurde. Die Bewertung der kardiovaskulären Ereignisse erfolgte dabei durch das unabhängige, verblindete CEC. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse gingen in die Analysen ein. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt MACE sowie die Ergebnisse für das Auftreten jeder der Einzelkomponenten separat. Dabei werden für die Einzelkomponenten alle Ereignisse dargestellt, die über den gesamten Studienverlauf aufgetreten sind und nicht nur die zuerst aufgetretenen, die in den kombinierten Endpunkt eingegangen sind. Eine Kaplan-Meier-Kurve liegt nur für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod des kombinierten Endpunkts vor (Abbildung 3).

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt MACE (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPROVE-IT					
MACE ^b	9067	k. A. 1544 (17,0)	9077	k. A. 1704 (18,8)	0,90 [0,84; 0,97]; 0,003
kardiovaskulärer Tod ^c	9067	k. A. 537 (5,9)	9077	k. A. 538 (5,9)	1,00 [0,89; 1,13]; 0,997
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^c	9067	k. A. 945 (10,4)	9077	k. A. 1083 (11,9)	0,87 [0,80; 0,95]; 0,002
nicht tödlicher Schlaganfall ^c	9067	k. A. 245 (2,7)	9077	k. A. 305 (3,4)	0,80 [0,68; 0,95]; 0,010
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und nach randomisiert zugeteilter Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie)</p> <p>b: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>c: dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus</p>					

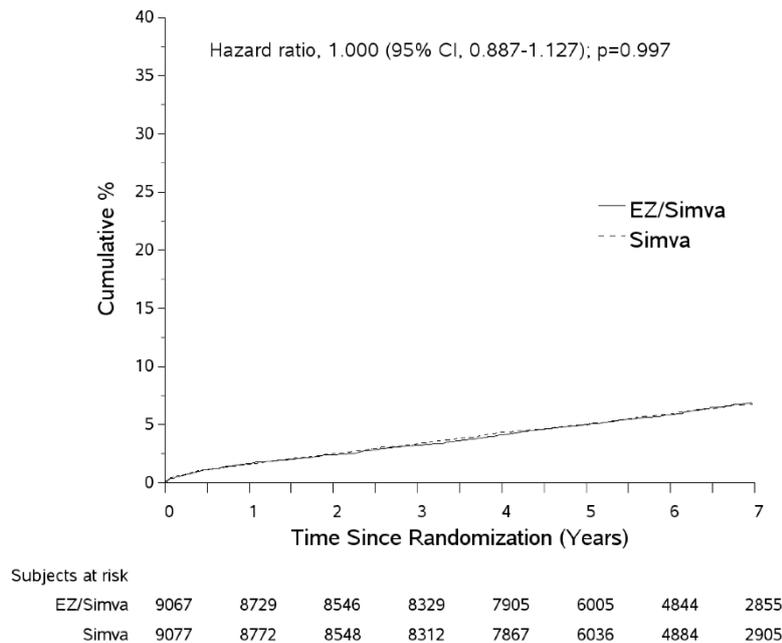


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod des kombinierten Endpunkts MACE aus der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1)

Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt HR = 1,00 mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13].

Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzial ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris

Der Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten des Ereignisses. Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris war definiert als eine Episode ischämischer Beschwerden, die einer instabilen Angina Pectoris entsprechen, von mindestens 10 Minuten Dauer vor einer Hospitalisierung, gefolgt von einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 12 Stunden entweder mit einer weiteren Episode ischämischer Beschwerden von mindestens 10 Minuten Dauer oder mit neuen ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen in mindestens 2 benachbarten EKG-Ableitungen. Die Bewertung erfolgte durch das unabhängige, verblindete CEC. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse gingen in die Analyse ein.

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris. Eine Kaplan-Meier-Kurve zu diesem Endpunkt liegt nicht vor.

Tabelle 22: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris (Morbidität) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPROVE-IT					
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	9067	k. A. 156 (1,7)	9077	k. A. 148 (1,6)	1,06 [0,85; 1,33]; 0,618
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und nach randomisiert zugeteilter Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie)</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus</p>					

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Der Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten des Ereignisses.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Eine Kaplan-Meier-Kurve zu diesem Endpunkt liegt nicht vor.

Tabelle 23: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPROVE-IT					
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^b	9067	k. A. 361 (4,0)	9077	k. A. 348 (3,8)	1,04 [0,90; 1,21]; 0,590
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und nach randomisiert zugeteilter Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie)</p> <p>b: aufgetreten mindestens 30 Tage nach Randomisierung</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus</p>					

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

5.2.4.4 Ergebnisse zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidity

Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidity wurden in der Studie IMPROVE-IT nicht erhoben.

5.2.4.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMPROVE-IT nicht erhoben.

5.2.4.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Studie IMPROVE-IT wurden 2 Datenbankschlüsse durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Gesamtraten zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen basieren auf den Auswertungen des 2. Datenbankschlusses. Die Ergebnisse zu den ausgewählten spezifischen UEs basieren hingegen auf den Auswertungen des 1. Datenbankschlusses (siehe Abschnitt 5.2.2).

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen.

Tabelle 24: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo OR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPROVE-IT					
UEs (ergänzend dargestellt)	8851	7501 (84,7)	8855	7494 (84,6)	-
SUEs	8851	3354 (37,9)	8855	3359 (37,9)	1,00 [0,94; 1,06]; 0,975
Abbruch wegen UEs	8851	948 (10,7)	8855	908 (10,3)	1,05 [0,95; 1,16]; 0,530
Myopathie ^b	8851	13 (0,1)	8855	9 (0,1)	Peto-OR: 1,44 [0,62; 3,32]; 0,530
Rhabdomyolyse ^c schwere Lebertoxizität	8851	12 (0,1)	8855	18 (0,2)	Peto-OR: 0,67 [0,33; 1,37]; 0,291 keine verwertbaren Daten vorhanden ^d
<p>a: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [80])</p> <p>b: definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert ≥ 10-mal ULN bei 1 Messung oder mit CK-Wert ≥ 5-mal ULN, aber < 10-mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen</p> <p>c: Definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK-Wert $\geq 10\ 000$ mU/ml oder mit CK ≥ 10-mal ULN bei 1 Messung (oder CK-Wert ≥ 5-mal ULN, aber < 10-mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen) und Anzeichen einer Nierenschädigung. Eine Nierenschädigung war definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: erhöhter Kreatininspiegel (absolute Erhöhung von $\geq 0,5$ mg/dl oder Erhöhung um ≥ 50 % im Vergleich zur letzten dem Ereignis vorausgehenden Messung), Myoglobinurie oder brauner Urin.</p> <p>d: Es lag keine sicher patientenrelevante Operationalisierung vor. Für die in der Studie verwendete Operationalisierung Hy's law (Patientinnen und Patienten, die die biochemischen Kriterien ALT und / oder AST ≥ 3-mal ULN und Gesamtbilirubin ≥ 2-mal ULN und alkalische Phosphatase < 2-mal ULN erfüllen, ohne dass eine andere Erklärung für die veränderten Laborwerte vorliegt) ist bei 2 Patientinnen und Patienten im Ezetimib/Simvastatin-Arm und bei 1 Patienten im Simvastatin-Arm ein Ereignis aufgetreten. Es ist unklar, ob sich die Angaben auf die ITT-Population (UEs wurden über einen nicht einheitlich langen Zeitraum nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet) oder auf die für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen herangezogene On-Treatment-Population (UEs wurden einheitlich bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet) beziehen.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CK: Kreatinkinase; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus</p>					

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Myopathie

Das spezifische UE Myopathie wurde vom unabhängigen, verblindeten CEC bewertet. Nur durch das CEC bestätigte Fälle gingen in die Analyse ein. Myopathie ist definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit einem Kreatinkinase(CK)-Wert ≥ 10 -mal obere Grenze des Normbereichs (ULN) oder mit einem CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen.

Für den Endpunkt Myopathie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Rhabdomyolyse

Das spezifische UE Rhabdomyolyse wurde vom unabhängigen, verblindeten CEC bewertet. Nur durch das CEC bestätigte Fälle gingen in die Analyse ein. Rhabdomyolyse ist definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit einem CK-Wert $\geq 10\,000$ mU/ml oder mit einem CK-Wert ≥ 10 -mal ULN bei 1 Messung (oder CK-Wert ≥ 5 -mal ULN, aber < 10 -mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen) und Anzeichen einer Nierenschädigung.

Für den Endpunkt Rhabdomyolyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Schwere Lebertoxizität

Für das spezifische UE schwere Lebertoxizität liegen keine verwertbaren Daten vor. Die in der Studie verwendete Operationalisierung über das Kriterium Hy's law ist nicht klar patientenrelevant, weil dieses nicht zwangsläufig mit dem Auftreten von Symptomen verknüpft ist. Zudem bleibt unklar, ob die in der Studie aufgetretenen Ereignisse schwerwiegend waren. Für die in der Studie verwendete Operationalisierung ist allerdings insgesamt nur bei 3 Patientinnen und Patienten (2 im Ezetimib/Simvastatin-Arm, 1 im Simvastatin + Placeboarm) ein Ereignis aufgetreten.

5.2.4.7 Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C

Die Senkung der LDL-C-Konzentration ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. Sie wird als Surrogat für die kardiovaskuläre Risikoreduktion beschrieben [81]. In der Studie IMPROVE-IT wurden kardiovaskuläre Ereignisse als Endpunkte erhoben und ausgewertet. Es ist daher nicht erforderlich, auf Daten zu Surrogatendpunkten wie der Reduktion von LDL-C zurückzugreifen, um Aussagen zum kardiovaskulären Nutzen oder Schaden von Ezetimib

treffen zu können. Die Reduktion von LDL-C wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung herangezogen.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C.

Tabelle 25: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt	Ezetimib/Simvastatin			Simvastatin + Placebo			Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo MD ^d [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn LS Mean (SE) ^b	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS Mean (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn LS Mean (SE) ^b	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS Mean (SE) ^c	
IMPROVE-IT							
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C (mg/dl)	8425	93,8 (0,21)	-34,9 (0,83)	8488	93,8 (0,21)	-20,8 (0,83)	-14,2 [-14,8; -13,5]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden</p> <p>b: aus einfaktorier ANOVA</p> <p>c: basierend auf zeitgewichtetem Mittel mit Gewichtung der Messungen entsprechend der Zeit seit der vorangegangenen Beobachtung, ANCOVA mit den Stratifizierungsfaktoren Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und randomisiert zugeteilte Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie), adjustiert bezüglich Baselinewerten</p> <p>d: ANCOVA mit den Stratifizierungsfaktoren Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI) und randomisiert zugeteilte Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie), adjustiert bezüglich Baselinewerten</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS: Least Square; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus</p>							

5.2.4.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Folgende a priori festgelegten Effektmodifikatoren werden in der Nutzenbewertung betrachtet:

- Geschlecht,
- Alter,
- Region,
- Ethnie,
- LDL-C-Ausgangswert.

Für das Merkmal Alter lagen in der Studie IMPROVE-IT 2 verschiedene Trennwerte (< 65 vs. ≥ 65 Jahre bzw. < 75 vs. ≥ 75 Jahre) vor. Das Merkmal Ethnie wurde in die Kategorien kaukasisch und nicht kaukasisch unterteilt. Als weiteres relevantes Subgruppenmerkmal wird aus den verfügbaren Informationen die Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris oder NSTEMI vs. STEMI) ausgewählt. Die Subgruppenanalyse nach Region wird dagegen nicht betrachtet, da die vorliegenden Unterteilungen (USA vs. Nicht-USA und Nordamerika vs. Nichtnordamerika) den deutschen Versorgungskontext nicht sinnvoll abbilden. Für das Subgruppenmerkmal LDL-C-Ausgangswert lag in den Studienunterlagen ebenfalls keine geeignete Unterteilung vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt.

Im Studienbericht zur Studie IMPROVE-IT liegen für die genannten Subgruppenmerkmale nur Auswertungen für den primären Endpunkt der Studie, jedoch nicht zu den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten vor. Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht sind jedoch für einen Teil der relevanten Endpunkte Post-hoc-Auswertungen (Gesamtmortalität, MACE, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse) in einer Publikation zur Studie IMPROVE-IT [55] verfügbar. Das Verzerrungspotenzial der Subgruppenanalyse nach Geschlecht wird als hoch bewertet, weil die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Analyse aus mehreren Gründen als unklar eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.2.4.1). Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion.

Weitere prognostische Faktoren wie z. B. Diabetes, chronische Niereninsuffizienz oder Bluthochdruck werden, da die Patientinnen und Patienten in der Studie IMPROVE-IT aufgrund der ACS-Diagnose bereits in die höchste kardiovaskuläre Risikokategorie fallen [5,82], nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (zur Diskussion dieses Vorgehens siehe Kapitel 6).

5.2.5 Zusammenfassung der Beleglage (Fragestellung 1)

Die folgende Tabelle 26 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich von Ezetimib/Simvastatin mit Simvastatin.

Tabelle 26: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)

Vergleich	Gesamtmortalität	MACE ^a	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^b	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie ^c	Rhabdomyolyse ^d	Schwere Lebertoxizität
Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin	↔	↗	↔	↔	- ^e	- ^e	↔	↔	↔	↔	- ^f
<p>a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b: aufgetreten mindestens 30 Tage nach Randomisierung</p> <p>c: definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK \geq 10-mal ULN bei 1 Messung oder mit CK \geq 5-mal ULN, aber $<$ 10-mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen</p> <p>d: Definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz entweder mit CK \geq 10 000 mU/ml oder mit CK \geq 10-mal ULN bei 1 Messung (oder CK \geq 5-mal ULN, aber $<$ 10-mal ULN an 2 aufeinanderfolgenden Messungen) und Anzeichen einer Nierenschädigung. Eine Nierenschädigung war definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: erhöhter Kreatininspiegel (absolute Erhöhung von \geq 0,5 mg/dl oder Erhöhung um \geq 50 % im Vergleich zur letzten dem Ereignis vorausgehenden Messung), Myoglobulinurie oder brauner Urin.</p> <p>e: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>f: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin</p> <p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin</p> <p>-: keine Daten berichtet</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CK: Kreatinkinase; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus</p>											

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dieser zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

5.3 Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff)

5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie (Fragestellung 2)

Studiendesign

Tabelle 27 und Tabelle 28 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMBO II	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene HC-Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^b , deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit einem Statin nicht adäquat kontrolliert sind	jeweils in Kombination mit einem Statin Ezetimib (N = 241) Alirocumab (N = 479) davon relevante Teilpopulation ^c : Ezetimib (n = 140) Alirocumab (n = 262)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 3 Wochen ▪ Behandlung: 104 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 8 Wochen 	126 Studienzentren in: Dänemark, Frankreich, Israel, Kanada, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine, Ungarn, USA 08/2012–07/2015 (1. Datenschnitt: 05/2014, finale Analyse: 07/2015)	primär: Änderung des LDL-C-Werts sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Definiert als Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder sonstigen Risikofaktoren (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens 2 weitere Risikofaktoren) und mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l). Dabei haben nur Patientinnen und Patienten mit einer moderaten Niereninsuffizienz ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Alle anderen genannten Faktoren bedeuten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.</p> <p>c: maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Dosis aufgrund von Muskelsymptomen und / oder erhöhten CPK-Werten unter Statinbehandlung, aktiver Lebererkrankung, erhöhten Leberwerten unter Statinbehandlung oder Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen</p> <p>CPK: Kreatinphosphokinase; HC: Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Intervention	Vergleich
COMBO II	Ezetimib 10 mg 1-mal täglich, oral, von Randomisierung bis Woche 104 keine Dosisanpassung erlaubt	Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen, sc., von Randomisierung bis Woche 12 Dosisanpassung: 75 mg oder 150 mg alle 2 Wochen, sc., von Woche 12 an bis Woche 102; Hochtitration auf 150 mg, falls LDL-C-Wert in Woche 8 \geq 70 mg/dl (1,81 mmol/l)
	+ Placebo für Alirocumab, alle 2 Wochen, sc., von Randomisierung bis Woche 102	+ Placebo für Ezetimib, 1-mal täglich, oral, von Randomisierung bis Woche 104
Basistherapie^a:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin, in stabiler Dosierung ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ▪ stabile cholesterinsenkende Diät^b vor Studienbeginn und während der Studie 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleittherapie:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Statine als Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin ▪ Cholesterinabsorptionsinhibitoren (d. h. Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren (in einer Dosierung von > 1000 mg/Tag), Nikotinsäure, Komplexbildner oder Produkte aus rotem Hefereis ab 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Fibrate, ab 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Arzneimittel, die die Blutfettwerte beeinflussen können und nicht bis mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis verabreicht wurden ▪ Plasmapherese, innerhalb von 2 Monaten vor oder während der Studie 		
<p>a: für relevante Teilpopulation, maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Statindosis (Atorvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin) aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Muskelsymptome und / oder erhöhte CPK-Werte unter Statinbehandlung, aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung) sowie Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen</p> <p>b: Diät gemäß NCEP-ATPIII TLC oder Äquivalent</p> <p>LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sc: subkutan; TLC: Therapeutic Lifestyle Changes; vs.: versus</p>		

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Die Studie wurde weltweit in 126 Studienzentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder pAVK, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert waren (\geq 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte (ja vs. nein), Statinbehandlung (Atorvastatin 40 bis 80 mg/Tag oder Rosuvastatin 20 bis 40 mg/Tag vs. jegliche Dosis Simvastatin oder Atorvastatin < 40 mg/Tag oder Rosuvastatin < 20 mg/Tag) und geografische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 28 beschriebenen Schema. Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [75,83]. Die zu Studienbeginn bestehende Statintherapie sollte für die Dauer der Studie nicht verändert werden. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 104 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben. Todesursachen, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Hospitalisierungen wegen instabiler Angina Pectoris und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz mussten durch ein unabhängiges, verblindetes CEC bestätigt werden.

In der Studie COMBO II waren 2 Datenschnitte geplant. Der 1. Datenschnitt erfolgte nach 52 Wochen. Die finale Analyse zum 2. Datenschnitt erfolgte nach 104 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer herangezogen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [83]. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II wurden 23,6 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit einer Tagesdosis von 40 mg/Tag Atorvastatin behandelt. Warum diese nicht die Höchstdosis von 80 mg/Tag erhalten hatten, wird in den Studienunterlagen nicht beschrieben. Weitere 16,5 % der Patientinnen und Patienten waren aufgrund regionaler Besonderheiten der Verschreibungspraxis mit einer niedrigen Dosis eines Statins vorbehandelt (weniger als 40 mg Atorvastatin, 20 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag). Hinzu kommen Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Alters (1,5 %), BMI (0,1 %) oder anderer, nicht näher spezifizierter Gründe (1,8 %) nur eine niedrige Statindosis als Basistherapie erhalten hatten (Doppelzählungen möglich). Insgesamt ist für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie COMBO II nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet.

Diese wurde daher auch in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Alirocumab nicht zur Bewertung herangezogen (vgl. Auftrag A15-47, A18-74) [39,84].

Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (mST-Population). Die mST-Population setzt sich aus den Patientinnen und Patienten zusammen, die 80 mg Atorvastatin, 20 bis 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag erhalten haben. Diese Tagesdosen konnten bei Muskelsymptomen und / oder erhöhten Kreatinphosphokinase(CPK)-Werten unter Statinbehandlung, aktiver Lebererkrankung oder erhöhten Leberwerten unter Statinbehandlung unterschritten werden oder dann, wenn Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen eingenommen wurden. Eine Tagesdosis von 20 mg Rosuvastatin entspricht dabei zwar nicht der maximal möglichen Dosis von 40 mg/Tag, diese sollte laut Fachinformation aber nur in Ausnahmefällen bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden [85], sodass eine Dosierung von 20 mg/Tag in der Regel als maximale Dosis angesehen werden kann. Die angelegten Kriterien für die Beschreibung einer Vorbehandlung mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statindosis wurden daher als sachgerecht angesehen [39,86,87].

In der mST-Population hatten zudem über 90 % der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von Ezetimib [75] gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 402 der 720 Patientinnen und Patienten der Studie COMBO II, 140 im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Studienpopulation

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie COMBO II sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie COMBO II (Fragestellung 2)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
COMBO II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und diagnostizierter KHK oder KHK-Risikoäquivalenten und mit nicht ausreichender Krankheitskontrolle trotz maximal tolerierter, stabiler (≥ 4 Wochen vor Screening) Statin-Tagesdosis^a ▫ Diagnostizierte KHK umfasst: <ul style="list-style-type: none"> - akuter Myokardinfarkt - stummer Myokardinfarkt - instabile Angina Pectoris - koronare Revaskularisation (z. B. PCI oder CABG) - klinisch signifikante KHK durch invasive oder nicht invasive Tests diagnostiziert ▫ KHK-Risikoäquivalente umfassen 1 oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - dokumentierte pAVK^b - dokumentierter vorheriger ischämischer Schlaganfall mit fokalem ischämischem neurologischem Defizit für > 24 h mit atherothrombotischer Ursache^c - dokumentierte chronische Niereninsuffizienz^d - bekannter Diabetes mellitus und 2 oder mehr zusätzliche Risikofaktoren^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zum Zeitpunkt der Screeningvisite: <ul style="list-style-type: none"> ▫ LDL-C < 70 mg/dl bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, ischämischer Schlaganfall, pAVK) ▫ LDL-C < 100 mg/dl bei Patientinnen und Patienten ohne dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung ▪ Einnahme eines anderen Statins als Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin ▪ Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin wurde nicht täglich oder nicht in einer zugelassenen Dosierung eingenommen ▪ Einnahme von Cholesterinresorptionshemmern (z. B. Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren (≥ 1000 mg/Tag), Nikotinsäure, Gallensäurebindern oder Präparaten aus Rotem Reis innerhalb von 4 Wochen vor Screening oder zwischen Screening und Randomisierung ▪ Einnahme von Fibraten innerhalb von 6 Wochen vor der Screeningvisite ▪ Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder rezeptfreien Arzneimitteln, die die Lipidwerte beeinflussen können, in nicht stabiler Dosis für mindestens 4 Wochen vor Screening und zwischen Screening und Randomisierung ▪ Plasmapherese innerhalb von 2 Monaten vor Screening oder während der Studie ▪ Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris mit Krankenhausaufenthalt, PCI, CABG, unkontrollierte Herzrhythmusstörung, Schlaganfall, TIA, Carotis-Revaskularisation, endovaskuläre Verfahren oder operative Eingriffe bei peripheren Gefäßerkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder zwischen Screening und Randomisierung ▪ Blutdruck: systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 100 mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung ▪ Herzinsuffizienz NYHA III oder IV ▪ vorausgegangener hämorrhagischer Schlaganfall ▪ fehlende Beratung zu einer cholesterinsenkenenden Diät vor der Screeningvisite

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie COMBO II (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
COMBO II		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetesdiagnose innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung oder schlecht eingestellter Diabetes^f zum Zeitpunkt der Screeningvisite ▪ bestehende HoFH oder HeFH ▪ Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn^g ▪ Laborbefunde in der Screeningphase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nüchtern-Triglyzeride > 400 mg/dl ▫ eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ▫ ALT oder AST > 3-mal ULN ▫ CPK > 3-mal ULN
	<p>a: für relevante Teilpopulation maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Statindosis (Atorvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin) aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Muskelsymptome und / oder erhöhte CPK-Werte unter Statinbehandlung, aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung) sowie Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen</p> <p>b: 1 der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ bestehende Claudicatio intermittens atherosklerotischen Ursprungs und Knöchel-Arm-Index $\leq 0,90$ in 1 Bein im Ruhezustand ▫ Vorgeschichte einer Claudicatio intermittens verbunden mit einer endovaskulären Maßnahme oder chirurgischen Intervention in 1 oder beiden Beinen aufgrund einer atherosklerotischen Erkrankung ▫ Vorgeschichte einer kritischen Durchblutungsstörung der Extremitäten verbunden mit einer Thrombolyse, endovaskulären Maßnahmen oder einer chirurgischen Intervention in 1 oder beiden Beinen aufgrund einer atherosklerotischen Erkrankung <p>c: Ausschluss von Blutungen und nicht ischämischen neurologischen Erkrankungen mittels CT oder MRT</p> <p>d: $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über ≥ 3 Monate, einschließlich Screeningbesuch</p> <p>e: Als Risikofaktoren gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bluthochdruck (bestätigt durch die Einnahme von Antihypertensiva) ▫ Knöchel-Arm-Index $\leq 0,90$ ▫ Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie in der Vorgeschichte oder Urinteststreifen > 2+ Protein zum Screening ▫ präproliferative oder proliferative Retinopathie oder Laserbehandlung gegen Retinopathie ▫ familiäre Vorgeschichte von frühzeitiger KHK (Vater oder Bruder < 55 Jahren; Mutter oder Schwester < 65 Jahren) <p>f: HbA1c > 9 %</p> <p>g: Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder In-situ-Zervixkarzinom</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CABG: koronararterielle Bypassoperation; CPK: Kreatinphosphokinase; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykohämoglobin A1c; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MRT: Magnetresonanztomografie; NYHA: New York Heart Association; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention; TIA: transitorische ischämische Attacke; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>	

Tabelle 30 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib + Statin	Alirocumab + Statin
COMBO II	N ^a = 140	N ^a = 262
Alter [Jahre], MW (SD)	60,5 (8,7)	61,9 (9,3)
Geschlecht [w / m], %	26,4 / 73,6	23,3 / 76,7
Geografische Region		
Nordamerika	50 (35,7)	90 (34,4)
Westeuropa	33 (23,6)	69 (26,3)
Osteuropa	35 (25,0)	69 (26,3)
andere	22 (15,7)	34 (13,0)
LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], MW (SD)	106,2 (36,8)	105,9 (35,5)
Fredrickson-Klassifizierung ^{b, c}		
IIa	66 (62,9)	125 (63,1)
IIb	39 (37,1)	73 (36,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,3 (7,7)	10,2 (7,7)
kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)	140 (100)	261 (99,6)
koronare Herzkrankheit ^d	126 (90,0)	241 (92,0)
koronare Herzkrankheit assoziiert mit 1 oder mehreren Begleiterkrankungen ^e	102 (72,9)	202 (77,1)
kardiovaskuläre Ereignisse vor Randomisierung, n (%)	133 (95,0)	255 (97,3)
akuter Myokardinfarkt	81 (57,9)	151 (57,6)
stiller Myokardinfarkt	2 (1,4)	8 (3,1)
instabile Angina Pectoris	28 (20,0)	54 (20,6)
koronare Revaskularisation	107 (76,4)	192 (73,3)
ischämischer Schlaganfall	11 (7,9)	22 (8,4)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	6 (4,3)	13 (5,0)
moderate chronische Nierenerkrankung	13 (9,3)	36 (13,7)
Diabetes mellitus Typ I	0 (0,0)	1 (0,4)
Diabetes mellitus Typ II	38 (27,1)	79 (30,2)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Typ IIa entspricht familiärer Hypercholesterinämie, Typ IIb gemischter Hyperlipidämie</p> <p>c: Angaben liegen nur für 105 von 140 (Ezetimib-Arm) bzw. 198 von 262 (Alirocumab-Arm) Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>d: akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation oder andere klinisch signifikante koronare Herzkrankheit</p> <p>e: Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder moderate chronische Nierenerkrankung und / oder assoziiert mit anderer kardiovaskulärer Erkrankung (ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)</p> <p>k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der mST-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>
--

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II sind zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend männlich, im Mittel ca. 61 Jahre alt und stammten vornehmlich aus Nordamerika (35 %), Westeuropa (ca. 25 %) und Osteuropa (ca. 26 %). Zu Studienbeginn lag die mittlere LDL-C-Konzentration unter maximal verträglicher Statintherapie bei ca. 106 mg/dl. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine Hypercholesterinämie nach der Fredrickson-Klassifikation auf.

Bei ca. 91 % der Patientinnen und Patienten lag eine KHK vor. Bei etwa drei Viertel aller Patientinnen und Patienten kam zur KHK 1 oder kamen mehrere Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen hinzu. Schlaganfälle und pAVKs traten jeweils bei unter 10 % aller Patientinnen und Patienten auf. Von Diabetes mellitus (fast ausschließlich Typ II) waren etwa 30 % betroffen.

Angaben zum Therapie- und Studienabbruch lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Vorbehandlung mit lipidsenkenden Wirkstoffen und kardiovaskuläre Begleitmedikation

Tabelle 31 zeigt die lipidsenkenden Wirkstoffe, die zu Studienbeginn von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eingenommen wurden. Tabelle 32 beinhaltet Informationen zur kardiovaskulären Begleitmedikation, die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf erhalten haben.

Tabelle 31: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Ezetimib + Statin	Alirocumab + Statin
Charakteristika		
Wirkstoff		
Dosierung		
COMBO II	N ^a = 140	N ^a = 262
Statinbehandlung ^b		
Atorvastatin		
10 mg	4 (2,9)	2 (0,8)
20 mg	5 (3,6)	12 (4,6)
40 mg	0 (0,0)	0 (0,0)
80 mg	46 (32,9)	90 (34,4)
andere Dosierung	0 (0,0)	1 (0,4)
Rosuvastatin		
5 mg	2 (1,4)	8 (3,1)
10 mg	10 (7,1)	6 (2,3)
20 mg	41 (29,3)	80 (30,5)
40 mg	17 (12,1)	34 (13,0)
andere Dosierung	1 (0,7)	2 (0,8)
Simvastatin		
10 mg	1 (0,7)	0 (0,0)
20 mg	4 (2,9)	8 (3,1)
40 mg	4 (2,9)	9 (3,4)
80 mg	5 (3,6)	10 (3,8)
andere Dosierung	0 (0,0)	1 (0,4)
jemals eingenommene lipidsenkende Therapie		
Statine	140 (100,0)	261 (99,6)
Fibrate	5 (3,6)	8 (3,1)
Gallensäurebinder	1 (0,7)	6 (2,3)
Cholesterinresorptionshemmer	21 (15,0)	27 (10,3)
Nikotinsäure und Derivate	9 (6,4)	22 (8,4)
Omega-3-Fettsäuren ≥ 1000 mg/Tag	14 (10,0)	28 (10,7)
andere	6 (4,3)	8 (3,1)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Die Summe der Patientinnen und Patienten in der Alirocumab-Gruppe für alle Statindosen ist 263. Der Grund hierfür ist unbekannt.		
mST: maximale Statintherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der mST-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 32: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Charakteristika Wirkstoff	Ezetimib + Statin	Alirocumab + Statin
COMBO II	N ^a = 140	N ^a = 262
kardiovaskuläre Begleitmedikation ^b , n (%)		
antithrombotische Mittel	132 (94,3)	248 (94,7)
Betablocker	107 (76,4)	192 (73,3)
ACE-Inhibitoren	65 (46,4)	130 (49,6)
Angiotensin-Rezeptorblocker	20 (14,3)	59 (22,5)
Calciumkanalblocker	41 (29,3)	90 (34,4)
Diuretika	50 (35,7)	93 (35,5)
organische Nitrate	29 (20,7)	58 (22,1)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Angaben beziehen sich auf den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der 1. Einnahme der Studienmedikation bis 70 Tage nach der letzten Injektion der Studienmedikation		
ACE: Angiotensin-converting-Enzym; mST: maximale Statintherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der mST-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Allen Patientinnen und Patienten wurde zu Studienbeginn zumindest 1 Statin als Basistherapie verabreicht. Definitionsgemäß erhielt die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten (80 %) eine Therapie im Bereich der oben beschriebenen Maximaldosis der 3 erlaubten Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin). Als weitere lipidmodifizierende Wirkstoffe kamen Fibrate, Gallensäurebinder, Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure und Omega-3-Fettsäuren zum Einsatz, allerdings bei jeweils nur einem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten (maximal zwischen 10 % und 15 %).

Die häufigsten kardiovaskulären Begleitmedikationen waren antithrombotische Mittel (ca. 95 %), Betablocker (ca. 75 %) und Angiotensin-converting-Enzym(ACE)-Inhibitoren (ca. 48 %).

Weder für die lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn noch für die kardiovaskuläre Begleitmedikation im Studienverlauf zeigen sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

5.3.2 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)

Tabelle 33 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial.

Tabelle 33: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COMBO II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft.

5.3.3 Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 2)

Tabelle 34 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Endpunkte																
	Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^a	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Tödlicher / nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	Nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	Tödlicher ischämischer Schlaganfall	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie (PT)	Rhabdomyolyse (PT)	Schwere Lebertoxizität	Allergische Reaktionen ^b	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^c
COMBO II	j	n ^d	j	j	n ^e	n ^e	j	j	n ^f	n ^f	j	j	j	j	n ^g	j	j
<p>a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris</p> <p>b: operationalisiert als SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle</p> <p>c: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen</p> <p>d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden, daher Bewertung auf Basis der Einzelkomponenten</p> <p>e: keine separate Auswertung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle vorhanden</p> <p>f: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>g: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt</p> <p>j: ja; KHK: koronare Herzkrankheit; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>																	

Anmerkungen zu patientenrelevanten Endpunkten

Generell wird für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte sowie für deren Einzelkomponenten das Hazard Ratio (HR) als adäquates Effektmaß bevorzugt (siehe Abschnitt 4.3.7). In der Studie COMBO II liegen jedoch für keinen der Endpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Aufgrund der

vergleichbaren Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird daher in diesem Fall das Odds Ratio (OR) als Effektmaß für alle Endpunkte herangezogen. Es ist zudem aufgrund der jeweils geringen Ereigniszahl mit durchweg nicht statistisch signifikantem Ergebnis aber nicht davon auszugehen, dass Ereigniszeitanalysen zu qualitativ unterschiedlichen Aussagen führen würden. Zusätzlich liegen für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt keine verwertbaren Daten vor, weshalb die patientenrelevanten Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität lagen keine Daten vor, da in der Studie COMBO II keine Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität erhoben wurden. Auch der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben.

Die UE-Endpunkte allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden als spezifische UEs von Alirocumab zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie sich häufig in Zusammenhang mit der Applikation (subkutane Injektion) des monoklonalen humanen Antikörpers Alirocumab ergeben.

5.3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 35 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 35: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie	Endpunkte																	
	Studienebene	Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^a	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Tödlicher / nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	Nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	Tödlicher ischämischer Schlaganfall	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie (PT)	Rhabdomyolyse (PT)	Schwere Lebertoxizität	Allergische Reaktionen ^b	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^c
COMBO II	N	N	^{-d}	N	N	^{-e}	^{-e}	N	N	^{-f}	^{-f}	N	N	N	N	^{-g}	N	N

a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
b: operationalisiert als SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle
c: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen
d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden, daher Bewertung auf Basis der Einzelkomponenten
e: keine separate Auswertung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle vorhanden
f: Endpunkt nicht erhoben
g: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt
H: hoch; KHK: koronare Herzkrankheit; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte der Studie COMBO II als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten basierend auf 1 Studie für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

5.3.3.2 Ergebnisse zur Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache ab. Die Bewertung der Todesfälle bzw. der Todesursache erfolgte dabei durch ein unabhängiges, verblindetes CEC. Ereigniszeitanalysen liegen zu diesem Endpunkt nicht vor. Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird das OR als Effektmaß herangezogen. Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 36: Ergebnisse zur Gesamtmortalität – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Endpunkt	Ezetimib + Statin		Alirocumab + Statin		Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin OR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMBO II					
Gesamtmortalität	140	3 (2,1)	262	5 (1,9)	1,13 [0,27; 4,78]; 0,885
a: eigene Berechnung OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [80]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

5.3.3.3 Ergebnisse zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität

MACE und Einzelkomponenten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Die Bewertung der kardiovaskulären Ereignisse erfolgte dabei durch ein unabhängiges, verblindetes CEC. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse gingen in die Analysen ein.

Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität (siehe Abschnitt 5.3.3.2) Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen. Ereigniszeitanalysen liegen zu den Einzelkomponenten nicht vor.

Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird das OR als Effektmaß herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt MACE und zu den Einzelkomponenten (Morbidity) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Endpunkt	Ezetimib + Statin		Alirocumab + Statin		Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin OR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMBO II					
MACE	keine verwertbaren Daten vorhanden				
<u>Einzelkomponenten:</u>					
nicht tödlicher Myokardinfarkt	140	3 (2,1)	262	9 (3,4)	0,62 [0,16; 2,31]; 0,570
tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	140	0 (0,0)	262	1 (0,4)	0,62 [0,03; 15,33]; 0,570
tödlich	keine separate Auswertung vorhanden				
nicht tödlich	keine separate Auswertung vorhanden				
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	140	1 (0,7)	262	1 (0,4)	Peto-OR: 1,95 [0,11; 35,98]; 0,735
a: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [80])					
KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall

Daten zu ischämischen Schlaganfällen liegen nur zu allen Ereignissen kombiniert vor, nicht jedoch separat zu tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen.

Für den Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Die Bewertung des Endpunkts Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz erfolgte durch das unabhängige, verblindete CEC. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse gingen in die Analyse ein. Ereigniszeitanalysen liegen zu diesem Endpunkt nicht vor. Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird das OR als Effektmaß herangezogen. Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Tabelle 38: Ergebnisse zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Morbidität) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Endpunkt	Ezetimib + Statin		Alirocumab + Statin		Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMBO II					
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	140	2 (1,4)	262	1 (0,4)	Peto-OR: 4,10 [0,38; 44,30]; 0,314 ^a
a: eigene Berechnung p-Wert (unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [80]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

5.3.3.4 Ergebnisse zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden in der Studie COMBO II nicht erhoben.

5.3.3.5 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben.

5.3.3.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen.

Tabelle 39: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Endpunkt	Ezetimib + Statin		Alirocumab + Statin		Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin OR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMBO II					
UEs (ergänzend dargestellt)	140	118 (84,3)	262	220 (84,0)	-
SUEs	140	37 (26,4)	262	72 (27,5)	0,95 [0,60; 1,51]; 0,851
Abbruch wegen UEs	140	13 (9,3)	262	27 (10,3)	0,89 [0,44; 1,79]; 0,797
Myopathie (PT) ^b	140	0 (0)	262	0 (0)	n. b.
Rhabdomyolyse (PT) ^b	140	0 (0)	262	0 (0)	n. b.
schwere Lebertoxizität			keine verwertbaren Daten ^c		
allergische Reaktionen ^d	140	10 (7,1)	262	22 (8,4)	0,84 [0,39; 1,83]; 0,737
lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^e	140	2 (1,4)	262	9 (3,4)	0,41 [0,09; 1,91]; 0,269
<p>a: eigene Berechnung OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [80]) b: In der Studie sind keine Ereignisse für diesen PT berichtet worden, weder in der relevanten Teilpopulation noch in der Gesamtpopulation. c: Es lag keine sicher patientenrelevante Operationalisierung vor. Für die in der Studie verwendete Operationalisierung über die SMQ Erkrankungen der Leber ist bei 9 (6,4 %) Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 15 (5,7 %) im Alirocumab-Arm ein Ereignis aufgetreten. d: operationalisiert als SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle e: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; vs.: versus</p>					

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Myopathie

Für das spezifische UE Myopathie wird die Operationalisierung über den bevorzugten Begriff (PT) Myopathie aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) herangezogen. Für diesen PT traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Rhabdomyolyse

Für das spezifische UE Rhabdomyolyse wird die Operationalisierung über den PT Rhabdomyolyse aus dem MedDRA herangezogen. Für diesen PT traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Schwere Lebertoxizität

Für das spezifische UE schwere Lebertoxizität liegen keine verwertbaren Daten vor. Die in der Studie verwendete Operationalisierung über die standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) Erkrankungen der Leber ist nicht klar patientenrelevant, weil die eingehenden Ereignisse nicht zwangsläufig mit dem Auftreten von Symptomen verknüpft sind. Zudem waren in der Gesamtpopulation nur wenige der eingehenden Ereignisse schwerwiegend, für die relevante Teilpopulation liegen dazu keine Angaben vor.

Allergische Reaktionen

Für das spezifische UE allergische Reaktionen wird die SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und Vaskulitis an der Injektionsstelle als Operationalisierung herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Für das spezifische UE lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

5.3.3.7 Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C

Die Senkung der LDL-C-Konzentration ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. Sie wird als Surrogat für die kardiovaskuläre Risikoreduktion beschrieben [81]. In der Studie COMBO II wurden kardiovaskuläre Ereignisse als Endpunkte erhoben und ausgewertet. Es ist daher nicht erforderlich, auf Daten zu Surrogatendpunkten wie der Reduktion von LDL-C zurückzugreifen,

um Aussagen zum kardiovaskulären Nutzen oder Schaden von Ezetimib treffen zu können. Die Reduktion von LDL-C wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung herangezogen.

Tabelle 40 zeigt die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C.

Tabelle 40: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Fragestellung 2: Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin

Studie Endpunkt	Ezetimib + Statin			Alirocumab + Statin			Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
COMBO II							
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C (mg/dl)	139	106,0 (36,9)	-15,8 (3,2)	258	105,4 (35,5)	-44,4 (2,3)	28,6 [20,9; 36,3]; < 0,001
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden b: MMRM-Auswertung der mST-Population zu Woche 104 KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

5.3.3.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Folgende a priori festgelegten Effektmodifikatoren werden in der Nutzenbewertung betrachtet:

- Geschlecht,
- Alter,
- Region,
- Ethnie,
- LDL-C-Ausgangswert.

Das Merkmal Alter wurde in der Studie COMBO II in die Kategorien < 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75 Jahre, das Merkmal Region in die Kategorien Nordamerika vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Rest der Welt und der LDL-C-Ausgangswert in die Kategorien < 100 vs. ≥ 100 mg/dl unterteilt. Für das Merkmal Ethnie lag in den Studienunterlagen keine geeignete Unterteilung vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt.

Für die genannten Merkmale liegen Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation nur für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs, jedoch nicht für die anderen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte vor. Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion.

Weitere prognostische Faktoren wie z. B. Diabetes, chronische Niereninsuffizienz oder Bluthochdruck werden, da die Patientinnen und Patienten in der Studie COMBO II aufgrund der KHK-Diagnose bereits in die höchste kardiovaskuläre Risikokategorie fallen [5,82], nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (zur Diskussion dieses Vorgehens siehe Kapitel 6).

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage (Fragestellung 2)

Die folgende Tabelle 41 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin.

Tabelle 41: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2)

Vergleich	Gesamtmortalität	MACE ^a	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Tödlicher / nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall	Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Myopathie (PT)	Rhabdomyolyse (PT)	Schwere Lebertoxizität	Allergische Reaktionen ^b	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^c
Ezetimib + Statin vs. Alirocumab + Statin	(↔)	- ^d	(↔)	(↔) ^e	(↔)	(↔)	- ^f	- ^f	↔	↔	↔	↔	- ^g	↔	↔

a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
b: operationalisiert als SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle
c: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen
d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden, daher Bewertung auf Basis der Einzelkomponenten
e: keine separate Auswertung für tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfall vorhanden
f: Endpunkt nicht erhoben
g: keine verwertbaren Daten, da keine eindeutig patientenrelevante Operationalisierung vorliegt
↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin
(↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann
-: keine Daten berichtet
KHK: koronare Herzkrankheit; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

6 Diskussion

Im vorliegenden Rapid Report wurde der Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) oder im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2) zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Die identifizierten Studien verglichen die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu einer Therapie mit Simvastatin mit einer Simvastatin-Monotherapie bzw. die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu einer Therapie mit Statinen mit der zusätzlichen Gabe des Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9(PCSK9)-Inhibitors Alirocumab.

Für Fragestellung 1 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Statin nur für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Für alle anderen relevanten Endpunkte ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Statin-Monotherapie.

Für Fragestellung 2 ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu Alirocumab in Kombination mit einem Statin.

Informationsbasis und Datenqualität

Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin)

Zu Fragestellung 1 wurden durch die Informationsbeschaffung insgesamt 7 potenziell relevante Studien identifiziert. Es wurde keine zusätzliche Evidenz identifiziert, die nicht auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 [13] identifiziert wurde. Die Bewertung zu Fragestellung 1 erfolgte jedoch nur auf Basis von 1 Studie – der Studie IMPROVE-IT.

Die Studie IMPROVE-IT begann im Oktober 2005 und wurde fast 9 Jahre später im September 2014 beendet. Vorherige Studien mit Ezetimib, wie z. B. die Studie ENHANCE (720 Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) [88] oder die Studie SEAS (1873 Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose) [89], zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt auf den jeweiligen primären Studienendpunkt (ENHANCE: Reduktion der Intima-Media-Dicke, SEAS: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Aortenklappenersatz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, CABG, PCI und nicht hämorrhagischem Schlaganfall). Im Gegensatz zu diesen Studien schloss die Studie IMPROVE-IT 18 144 Patientinnen und Patienten mit ACS innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung ein und war darauf ausgelegt, den Effekt von Ezetimib auf klinische Endpunkte (primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht

tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronarer Revaskularisation mindestens 30 Tage nach Randomisierung) und nicht auf Surrogatendpunkte wie z. B. die Reduktion der Intima-Media-Dicke zu untersuchen. Mit den 18 144 randomisierten Patientinnen und Patienten war die Studie IMPROVE-IT mit Abstand die größte Studie des identifizierten Studienpools, die zusätzlich mit einer medianen Beobachtungsdauer von 6 Jahren die längste Beobachtungsdauer aller potenziell relevanten Studien für Fragestellung 1 aufwies.

Die Studie HIJ-PROPER mit 1734 randomisierten Patientinnen und Patienten und einer medianen Beobachtungsdauer von 3,9 Jahren konnte nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da sie aufgrund der Studiendurchführung nicht geeignet ist, eine Aussage zum Effekt von Ezetimib zu treffen (siehe Abschnitt 5.1.5). Unabhängig davon hätte die Studie HIJ-PROPER nur eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung als hoch eingestuft würde. In Metaanalysen mit der Studie IMPROVE-IT, die in der systematischen Übersicht von Zhan et al. 2018 durchgeführt wurden, hatte die Studie HIJ-PROPER ein Gewicht von nur ca. 10 % [13]. Es ist somit fraglich, ob die Studie die Ergebnisse der deutlich größeren Studie IMPROVE-IT hätte infrage stellen können oder als Replikation hätte dienen können. [15]

Unabhängig davon zeigte sich in der Studie HIJ-PROPER nur für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib + Pitavastatin im Vergleich zu Pitavastatin. Bei allen anderen Endpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 46 in Anhang B).

Die weiteren 6 identifizierten Studien waren noch deutlich kleiner als die Studie HIJ-PROPER. Alle 6 Studien zusammen schlossen lediglich 818 Patientinnen und Patienten ein und jede Studie hatte gerade die festgelegte Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten (siehe Tabelle 10 in Abschnitt 5.2.1). Diese Studien waren allein von der Größe her somit nicht darauf ausgelegt, einen Effekt auf seltene kardiovaskuläre Ereignisse zeigen zu können. Von den 4 der 6 Studien [40,41,60,61], die kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten, zeigte nur Wang et al. 2016 [61] einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil der Kombination aus Ezetimib und Rosuvastatin im Vergleich zu Rosuvastatin für den Endpunkt instabile Angina Pectoris; alle anderen Studien zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die kardiovaskulären Endpunkte. Aufgrund der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aller 6 Studien ebenfalls als hoch zu bewerten [15]. Die 6 Studien zusammen haben ca. 5 % der Patientenzahl der Studie IMPROVE-IT, die 4 Studien, die kardiovaskuläre Endpunkte erhoben haben, sogar nur ca. 3 %. Sie wären somit allein aufgrund ihrer Größe nicht in der Lage, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen. Die Nichtbetrachtung der Ergebnisse der 6 weiteren Studien hat damit keine Auswirkung auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

Durch die Informationsbeschaffung wurden 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert, die die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung adressieren (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 5.1.4). Im Vergleich zur Studie IMPROVE-IT sind jedoch auch diese Studien mit geplanten Fallzahlen von 3780, 240 und 280 Patientinnen und Patienten sehr klein [67-71]. Von der größten der 3 Studien (geplante Fallzahl: 3780 Patientinnen und Patienten) wäre zudem vermutlich nur eine Teilpopulation relevant, da das Einschlusskriterium zur Population (Patientinnen und Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, ACS, koronarer Revaskularisation und anderen arteriellen Revaskularisationen, ischämischem Schlaganfall oder mit einer peripheren arteriellen Erkrankung) weiter als das Einschlusskriterium E1 in der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Tabelle 1) gefasst ist. Diese 3 Studien könnten daher vermutlich das Ergebnis der Studie IMPROVE-IT ebenfalls nicht infrage stellen. Dass in diesen Studien eventuell zusätzliche Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) berichtet werden sollen, ist aus den Registereinträgen nicht ersichtlich.

Insgesamt wäre es für Fragestellung 1 wünschenswert gewesen, dass mindestens 1 weitere Studie hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorgelegen hätte, die in Bezug auf die Größe und Beobachtungsdauer annähernd vergleichbar der Studie IMPROVE-IT und entsprechend in der Lage gewesen wäre, die Ergebnisse aus der Studie IMPROVE-IT zu bestätigen oder infrage zu stellen. Solche Studien lagen jedoch nicht vor. Entsprechend stellte die Studie IMPROVE-IT die Bewertungsgrundlage für Fragestellung 1 dar.

Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff)

Für Fragestellung 2 wurde nur 1 relevante Studie identifiziert – die Studie COMBO II zum Vergleich von Ezetimib mit Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin. Die Studie COMBO II war von der Größe her auf die Bewertung des primären Endpunkts (Änderung der LDL-C-Konzentration) und die Bewertung von Sicherheitsdaten ausgelegt, aber nicht auf die Untersuchung des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Die Ergebnisse zu diesen patientenrelevanten Endpunkten wurden in der Studie COMBO II anhand der UE-Daten erhoben.

Ereignisse, die kardiovaskuläre Endpunkte darstellen, sind per se eher seltene Ereignisse [16]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zudem eine Einschränkung der Studienpopulation der Studie COMBO II auf die zulassungskonform behandelte relevante Teilpopulation vorgenommen. Diese Kombination aus seltenen Ereignissen und einer verhältnismäßig kleinen relevanten Teilpopulation kann erklären, warum im Ergebnis die Datenlage für die kardiovaskulären Endpunkte sowie für die Gesamtmortalität in der Studie COMBO II als unzureichend einzustufen ist. Auch für diese Fragestellung wären daher weitere, größere Studien notwendig, die darauf ausgelegt sind, einen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse zu zeigen.

Der im Vergleichsarm der Studie COMBO II eingesetzte Wirkstoff Alirocumab gehört zu den PCSK9-Inhibitoren. Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert den Nutzen

einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte. Die Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden zu Fragestellung 2 können sich daher nur auf den PCSK9-Inhibitor Alirocumab als anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff beziehen. Weitere relevante Studien zum Vergleich mit einer ggf. anderen Klasse der den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoffe wurden nicht identifiziert.

Von den derzeit verfügbaren Arzneimitteln zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels können die PCSK9-Inhibitoren eine sehr starke Senkung von LDL-C hervorrufen [82,90]. In der Studie COMBO II zeigte sich entsprechend im nicht zur Bewertung herangezogenen, ergänzend dargestellten Endpunkt LDL-C eine statistisch signifikant stärkere LDL-C-Senkung mit Alirocumab + Statin als mit Ezetimib + Statin. Dies spiegelte sich jedoch nicht in statistisch signifikanten Unterschieden z. B. für die patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkte wider.

Potenzielle Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Faktoren Geschlecht, Alter, Region, Ethnie, LDL-C-Ausgangswert und für Fragestellung 1 zusätzlich Hochrisiko-ACS-Diagnose als potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet. Für beide Fragestellungen lagen nur eingeschränkt Daten für relevante Endpunkte vor. Die vorhandenen Auswertungen zeigten jeweils keine statistisch signifikante Interaktion.

Die Patientinnen und Patienten in den zur Bewertung herangezogenen Studien fallen nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology [ESC]) aufgrund der ACS-Diagnose (in der Studie IMPROVE-IT) bzw. aufgrund der KHK-Diagnose (in der Studie COMBO II) in die höchste kardiovaskuläre Risikokategorie und haben somit bereits ein sehr hohes Risiko, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (10-Jahres-Risiko $\geq 10\%$). Weitere prognostische Faktoren wie z. B. Diabetes, eine moderate chronische Niereninsuffizienz oder Bluthochdruck bedeuten, wenn sie isoliert vorliegen, ein mindestens hohes Risiko, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (10-Jahres-Risiko $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) [5,82]. Liegen mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vor, ist es wahrscheinlich, dass sich diese additiv verhalten [6,91,92]. Aus diesem Grund wären prinzipiell auch Subgruppenanalysen zu den genannten Risikofaktoren interessant gewesen. In der Studie COMBO II liegen zu diesen für die relevante Teilpopulation für die relevanten Endpunkte jedoch keine Daten vor. In der Studie IMPROVE-IT liegen Daten nur für den Risikofaktor Diabetes vor. Im Studienbericht wurden diese Subgruppenauswertungen nur für den primären Studienendpunkt durchgeführt, der für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant ist. Post hoc durchgeführte Subgruppenauswertungen für einzelne relevante Endpunkte liegen nur in der Vollpublikation Giugliano et al. 2018 [53] vor. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Diabetes. Es zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für Patientinnen und Patienten mit Diabetes. Für Patientinnen und Patienten ohne Diabetes zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang C dargestellt). Auswertungen getrennt nach dem Diabetesstatus liegen allerdings weder für alle Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts noch für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen vor. Für andere Risikofaktoren liegen keine Subgruppenauswertungen vor. Insgesamt wird die Datenlage daher als zu unsicher angesehen, als dass das Subgruppenmerkmal Diabetes zur Ableitung eines Nutzens oder Schadens herangezogen werden sollte.

Rapid Report im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 11 systematische Übersichten identifiziert. Die Arbeiten von Zhan et al. 2018 [13], Fei et al. 2018 [93], Battaggia et al. 2015 [94], Mirzaee et al. 2018 [95] und Nussbaumer et al. 2016 [96] wurden der Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) der Nutzenbewertung zugeordnet. Die Arbeiten von Toth et al. 2017 [97], Schmidt et al. 2017 [98], Navarese et al. 2018 [99], Lipinski et al. 2016 [100], Koskinas et al. 2018 [101] und Khan et al. 2018 [102] wurden der Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff) zugeordnet. Da die Fragestellungen dieser systematischen Übersichten jedoch sehr weit gefasst waren, war die Zuordnung dabei nicht immer eindeutig.

Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin)

Für Fragestellung 1 wird der Cochrane-Review von Zhan et al. 2018 [13] diskutiert, da dieser der Fragestellung der Nutzenbewertung inhaltlich am nächsten ist. Zhan et al. 2018 untersucht Ezetimib zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen und definiert als einzige der für Fragestellung 1 eingeschlossenen systematischen Übersichten – wie die vorliegende Nutzenbewertung – eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als Einschlusskriterium. In den anderen systematischen Übersichten wurden deutlich kürzere Mindeststudiendauern definiert.

Weitere Einschlusskriterien in Zhan et al. 2018 weichen teilweise allerdings deutlich von denen der vorliegenden Nutzenbewertung ab. So wurde im Cochrane-Review z. B. eine viel breitere Definition der relevanten Population gewählt. Es wurden zum einen Patientinnen und Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen, zum anderen wurde bei der kardiovaskulären Erkrankung keine Einschränkung auf die KHK und das ACS, wie in der Zulassung von Ezetimib [75] beschrieben, vorgenommen. Bezüglich der Intervention sollten Studien mit den Vergleichen Ezetimib vs. Placebo und Ezetimib in Kombination mit einem den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff vs. einen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff berücksichtigt werden. Alle bis auf 1 der von der systematischen Übersicht eingeschlossenen Studien betrachteten allerdings den für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Vergleich Ezetimib + Statin vs. Statin.

Insgesamt schloss der Cochrane-Review 26 RCTs ein. 14 davon schlossen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung ein. Von diesen 14 Studien schlossen alle bis auf 1 Studie Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein. Insgesamt 7 dieser Studien entsprachen auch den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Im Unterschied zum Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden im Cochrane-Review allerdings alle Studien (inklusive der Studie HIJ-PROPER und der kleinen Studien) grundsätzlich zunächst zur Bewertung herangezogen und die Ergebnisse in Abhängigkeit von den verfügbaren Informationen metaanalytisch zusammengefasst. Im Anschluss wurde jedoch diskutiert, dass die Studie IMPROVE-IT als größte Studie die führende Rolle bei den Ergebnissen der systematischen Übersicht einnehme und alle zusätzlich betrachteten Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Effektschätzungen hätten [13].

Ein weiterer Unterschied zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und der systematischen Übersicht von Zhan et al. 2018 liegt bei den bewerteten Endpunkten bzw. deren berücksichtigten Operationalisierungen vor. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt wird im Cochrane-Review z. B. eine Kombination definiert und dargestellt, die auch Revaskularisationen einschließt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde als patientenrelevanter kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE jedoch die Kombination aus den Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall herangezogen. Revaskularisationen wurden nicht betrachtet, da patientenrelevante Ereignisse, die in der Folge gegebenenfalls eine Koronarrevaskularisation erfordern könnten, durch die Ereignisse Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris berücksichtigt sind. Des Weiteren wurden in Zhan et al. 2018 alle Lipidparameter zur Bewertung herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Reduktion von LDL-C zwar ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bewertung herangezogen, da Ergebnisse zu patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten in der Studie IMPROVE-IT erhoben wurden.

Insgesamt kommt die systematische Übersicht von Zhan et al. 2018 [13] zu dem Ergebnis, dass Ezetimib einen moderaten Effekt auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zeige. Dies beruhe vor allem auf Effekten beim nicht tödlichen Myokardinfarkt und beim nicht tödlichen Schlaganfall. Gerade bei den tödlichen Endpunkten zeige sich jedoch kein Effekt und es seien weitere Studien zum Zusammenhang zwischen der Reduktion von LDL-C und der Auswirkung auf klinische kardiovaskuläre Endpunkte nötig. Dieses Ergebnis ist damit mit dem Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung, trotz der beschriebenen Unterschiede im Vorgehen, vergleichbar.

Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff)

Für Fragestellung 2 erscheint ein Abgleich der Ergebnisse aus den eingeschlossenen systematischen Übersichten [97-102] mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Nutzenbewertung aus den im Folgenden erläuterten Gründen nicht sinnvoll.

Die Fragestellungen der systematischen Übersichten sind jeweils deutlich weiter gefasst als die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Khan et al. 2018 [102] untersucht z. B. Studien zum Vergleich von PCSK9-Inhibitoren, Ezetimib, Statinen, Placebo oder von Kombinationen dieser Wirkstoffe. Die Arbeit von Koskinas et al. 2018 [101] adressiert z. B. die Frage nach dem klinischen Nutzen von Statinen und aktuell empfohlenen Nicht-Statin-Medikamenten in der Sekundärprävention. Das Einschlusskriterium für die Intervention war entsprechend jeglicher Vergleich von Statinen, Ezetimib, Gallensäurebindern, PCSK9-Inhibitoren oder Placebo. Schmidt et al. 2017 [98] hingegen untersucht z. B. die monoklonalen PCSK9-Antikörper in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. In diese Arbeit wurden Studien eingeschlossen, die Patientinnen und Patienten zu PCSK9-Inhibitoren und zu Placebo, Statinen, Ezetimib oder einer Kombination aus diesen Wirkstoffen randomisierten. Keine der identifizierten systematischen Übersichten war demnach darauf ausgerichtet, eine Aussage zum Effekt von Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zur Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff zu treffen.

Auch die Einschlusskriterien zu den Populationen unterscheiden sich teilweise stark von der Definition der relevanten Population in der vorliegenden Nutzenbewertung. Khan et al. 2018, Toth et al. 2017 und Lipinski et al. 2016 [97,100,102] schlossen z. B. Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie ein, Schmidt et al. 2017 [98] schloss Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung oder einer Hypercholesterinämie ein und Koskinas et al. 2018 [101] schloss Studien mit mindestens 60 % Sekundärpräventionspatientinnen und -patienten ein. Die Arbeit von Navarese et al. 2018 machte wiederum gar keine Einschränkungen in Bezug auf die Population [99]. Zudem definierte die Arbeit von Koskinas et al. 2018 als einzige eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als Einschlusskriterium, während alle anderen systematischen Übersichten auch zum Teil deutlich kürzer dauernde Studien einschlossen. Die berücksichtigten Endpunkte und deren Operationalisierungen unterschieden sich vor allem in Bezug auf das Heranziehen von Endpunkten zu Lipidparametern und von Revaskularisationen.

7 Fazit

Für Fragestellung 1 ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für Fragestellung 2 ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

8 Literatur

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [online]. 17.05.2017 [Zugriff: 08.01.2019]. URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics: 2016 update; a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38-e360.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35(42): 2950-2959.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3232-3245.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(11): NP1-NP96.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation* 10.11.2018 [Epub ahead of print].
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-239.
8. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1-87.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung [online]. 2019 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
10. Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ* 2015; 351: h5153.
11. Kloner RA, Chaitman B. Angina and its management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(3): 199-209.
12. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342(2): 101-114.
13. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012502.

14. Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC): FDA briefing document. 2015.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
16. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention [online]. 25.09.2008 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-cardiovascular-disease-prevention_en.pdf.
17. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
18. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienelektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
20. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
21. 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; (Suppl 1): 25-27.
22. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
23. Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome; Vytarin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103); study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.09.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878>.

24. Schering-Plough Research Institute. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial-IMPROVE-IT) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001059-39.
25. Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome: Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103) [online]. In: Merck Clinical Trials. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.merck.com/clinical-trials/study.html?id=P04103>.
26. Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome; Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.09.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00202878>.
27. Merck Sharp & Dohme. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial – IMPROVE IT): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 06.03.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001059-39/results>.
28. Merck Sharp & Dohme. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial - IMPROVE IT): study P04103; clinical study report synopsis [online]. In: Merck Clinical Trials. 04.05.2015 [Zugriff: 02.04.2019]. URL: https://www.spiapps.com/Upload/195_Applied%20Redaction%200653A%20P080%20CSR%20Synopsis.pdf
29. Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.08.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644188>.
30. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34.

31. Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.08.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01644188>.
32. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.07.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004130-34/results>.
33. MSD. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial - IMPROVE IT); study P04103 (P080/P084); clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
34. Sanofi. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: ODYSSEY COMBO II; study EFC11569; clinical study report; second-step final analysis [unveröffentlicht]. 2016.
35. Sanofi. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: ODYSSEY COMBO II; study EFC11569; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
36. Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 224(2): 454-456.
37. MSD. Cardiovascular magnetic imaging of human carotid atherosclerotic plaque for the effects of treatment by two competitive inhibitors of LDL (simvastatin and Vytorin): the importance of plaque composition; study IIS-31925. In: Studienliste der Stufe 1 [unveröffentlicht]. 2019.
38. Hospital Universitario 12 de Octubre. Vytorin on carotid intima-media thickness and overall rigidity (VYCTOR): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2015 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00738296>.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A18-74 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 720). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-74_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
40. Luo P, Li L, Wang LX, Zhu HH, Du S, Wu SL et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genet Mol Res* 2014; 13(2): 2377-2384.
41. Luo P, Wang L, Zhu H, Du S, Wang G, Ding S. Impact of atorvastatin combined with ezetimibe for the treatment of carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(5): 578-585.
42. Ambrosy AP, Cerbin LP, Fudim M, Clare RM, Lokhnygina Y, Braunwald E et al. Natural history of patients postacute coronary syndrome based on heart failure status. *Am J Cardiol* 2018; 122(9): 1451-1458.
43. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168(2): 205-212.e1.
44. Blazing MA, Giugliano RP, De Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *Am Heart J* 2016; 182: 89-96.
45. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132(13): 1224-1233.
46. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911-921.
47. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136(25): 2440-2450.
48. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(12): 934-943.

49. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-2397.
50. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156(5): 826-832.
51. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48): 3576-3584.
52. Fanaroff AC, Roe MT, Clare RM, Lokhnygina Y, Navar AM, Giugliano RP et al. Competing risks of cardiovascular versus noncardiovascular death during long-term follow-up after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(9): pii e005840.
53. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137(15): 1571-1582.
54. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(5): 547-555.
55. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(11): pii e006901.
56. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 353-361.
57. Navar AM, Roe MT, White JA, Cannon CP, Lokhnygina Y, Newby LK et al. Medication discontinuation in the IMPROVE-IT trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12(1): e005041.
58. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245-252.

59. Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lokhnygina Y, Cannon CP, Roe MT et al. Benefit of ezetimibe added to simvastatin in reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10): 3034-3043.
60. Liu Z, Hao H, Yin C, Chu Y, Li J, Xu D. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget* 2017; 8(25): 41582-41589.
61. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. *Heart Lung Circ* 2016; 25(5): 459-465.
62. Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol* 2017; 36(5): 467-473.
63. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1186-1194.
64. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 121.
65. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol* 2017; 120(6): 931-939.
66. Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: a sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 989-996.
67. Yonsei University. Randomized comparison of efficacy and safety of lipid-lowering with statin monotherapy versus statin/ezetimibe combination for high-risk cardiovascular diseases (RACING Trial): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.01.2019 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03044665>.
68. Severance Hospital. Randomized comparison of efficacy and safety of lipid-lowering with statin monotherapy versus statin/ezetimibe combination for high-risk cardiovascular diseases (RACING trial) [online]. In: *Clinical Research Information Service*. 28.01.2019 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11590.

69. Samsung Medical Center. Usual dose rosuvastatin plus ezetimibe versus high-dose rosuvastatin on coronary atherosclerotic plaque (Rosuzet-IVUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2019 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169985>.
70. Samsung Medical Center. The effect of usual dose rosuvastatin plus ezetimibe versus high-dose rosuvastatin on coronary atherosclerotic plaque: a randomized controlled trial [online]. In: Clinical Research Information Service. 28.01.2019 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11782.
71. Chinese PLA General Hospital. The effect of simvastatin combined with ezetimibe in patients with stable angina and diabetes: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.12.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771053>.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage IV: Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib [online]. 22.11.2018 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5441/2018-11-22_AM-RL-IV_TH-Aufhebung_Ezetimib_TrG.pdf.
73. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J 2017; 38(29): 2264-2276.
74. Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Matsui K et al. Rationale, design features, and baseline characteristics: the Heart Institute of Japan-PROper level of lipid lowering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coronary syndrome (HIJ-PROPER). J Cardiol 2017; 69(3): 536-541.
75. MSD. EZETROL 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 26.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
76. Recordati Pharma. Livazo 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: ABDA-Fertigarzneimittel. 17.06.2015 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: https://portal.dimdi.de/abda/servlet/Gate#_DEFANCHOR
77. MSD. ZOCOR/ZOCOR FORTE: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://fachinfo.de>.
78. MSD. INEGY: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
79. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [online]. 08.06.2011 [Zugriff: 26.04.2019]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>.

80. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
81. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
82. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058.
83. Sanofi. Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 22.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. 11.02.2016 [Zugriff: 26.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 362). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
85. AstraZeneca. Crestor 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5721/2019-02-05_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_TrG.pdf.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3774/2019-02-05_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409.pdf.
88. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-1443.
89. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343-1356.
90. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 18-28.

91. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part II. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(11): 1021-1036.
92. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 576-582.
93. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, El Dib R, Siemieniuk RAC, Vandvik PO et al. Addition of ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: systematic review of patient-important outcomes. *J Eval Clin Pract* 2018; 24(1): 222-231.
94. Battaglia A, Donzelli A, Font M, Molteni D, Galvano A. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124587.
95. Mirzaee S, Thein PM, Nogie J, Nerlekar N, Nasis A, Brown AJ. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1133-1140.e15.
96. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlkecht P, Gartlehner G. Ezetimibe-statin combination therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(26): 445-453.
97. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(10): pii e005367.
98. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (4): CD011748.
99. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(15): 1566-1579.
100. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6): 536-545.
101. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(14): 1172-1180.
102. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(8): 844-853.

103. 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.

104. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

9 Studienlisten

9.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Fragestellung 1

IMPROVE-IT

Ambrosy AP, Cerbin LP, Fudim M, Clare RM, Lokhnygina Y, Braunwald E et al. Natural history of patients postacute coronary syndrome based on heart failure status. *Am J Cardiol* 2018; 122(9): 1451-1458.

Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168(2): 205-212.e1.

Blazing MA, Giugliano RP, De Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *Am Heart J* 2016; 182: 89-96.

Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132(13): 1224-1233.

Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911-921.

Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136(25): 2440-2450.

Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(12): 934-943.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-2397.

Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156(5): 826-832.

Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48): 3576-3584.

Fanaroff AC, Roe MT, Clare RM, Lokhnygina Y, Navar AM, Giugliano RP et al. Competing risks of cardiovascular versus noncardiovascular death during long-term follow-up after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(9): pii e005840.

Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137(15): 1571-1582.

Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(5): 547-555.

Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(11): pii e006901.

Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome; Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103) [online]. In: Merck Clinical Trials. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.merck.com/clinical-trials/study.html?id=P04103>.

Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome; Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.09.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878>.

Merck Sharp & Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome; Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (P04103); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.09.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00202878>.

Merck Sharp & Dohme. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial – IMPROVE IT): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 06.03.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001059-39/results>.

Merck Sharp & Dohme. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial - IMPROVE IT): study P04103; clinical study report synopsis [online]. In: Merck Clinical Trials. 04.05.2015 [Zugriff: 02.04.2019]. URL:

https://www.spiapps.com/Upload/195_Applied%20Redaction%200653A%20P080%20CSR%20Synopsis.pdf

MSD. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial - IMPROVE IT); study P04103 (P080/P084); clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 353-361.

Navar AM, Roe MT, White JA, Cannon CP, Lokhnygina Y, Newby LK et al. Medication discontinuation in the IMPROVE-IT trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12(1): e005041.

Schering-Plough Research Institute. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial-IMPROVE-IT) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001059-39.

Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245-252.

Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lokhnygina Y, Cannon CP, Roe MT et al. Benefit of ezetimibe added to simvastatin in reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10): 3034-3043.

Liu 2017

Liu Z, Hao H, Yin C, Chu Y, Li J, Xu D. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget* 2017; 8(25): 41582-41589.

Luo 2014

Luo P, Li L, Wang LX, Zhu HH, Du S, Wu SL et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genet Mol Res* 2014; 13(2): 2377-2384.

Luo 2016

Luo P, Wang L, Zhu H, Du S, Wang G, Ding S. Impact of atorvastatin combined with ezetimibe for the treatment of carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(5): 578-585.

Okada 2012

Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 224(2): 454-456.

Wang 2016

Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. *Heart Lung Circ* 2016; 25(5): 459-465.

Wang 2017

Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol* 2017; 36(5): 467-473.

Fragestellung 2**COMBO II**

Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1186-1194.

Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 121.

El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol* 2017; 120(6): 931-939.

Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: a sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 989-996.

Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.08.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01644188>.

Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.08.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644188>.

Sanofi. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: ODYSSEY COMBO II; study EFC11569; clinical study report; second-step final analysis [unveröffentlicht]. 2016.

Sanofi. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: ODYSSEY COMBO II; study EFC11569; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 13.07.2016 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004130-34/results>.

Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of SAR236553/REGN727 versus ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their statin therapy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34.

9.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Battaglia A, Donzelli A, Font M, Molteni D, Galvano A. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124587.

2. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, El Dib R, Siemieniuk RAC, Vandvik PO et al. Addition of ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: systematic review of patient-important outcomes. *J Eval Clin Pract* 2018; 24(1): 222-231.

3. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(8): 844-853.
4. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(14): 1172-1180.
5. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6): 536-545.
6. Mirzaee S, Thein PM, Nogie J, Nerlekar N, Nasis A, Brown AJ. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1133-1140.e15.
7. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(15): 1566-1579.
8. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlknecht P, Gartlehner G. Ezetimibe-statin combination therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(26): 445-453.
9. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (4): CD011748.
10. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(10): pii e005367.
11. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012502.

9.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(7): 653-658.
2. Farmer J. The Vytorin on Carotid-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(9): 1057-1060.

3. Inazawa T, Sakamoto K, Kohro T, Iijima R, Kitazawa T, Hirano T et al. RESEARCH (recognized effect of statin and ezetimibe therapy for achieving LDL-C goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 142.
4. Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP et al. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. *J Lipid Res* 2010; 51(4): 755-762.
5. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-1443.
6. Kastelein JJ, Sager PT, De Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149(2): 234-239.
7. Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, Morimoto S, Itoh H. Effects of adding ezetimibe to fluvastatin on kidney function in patients with hypercholesterolemia: a randomized control trial. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20(3): 245-256.
8. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18(1): 5-12.
9. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Milionis HJ, Raikou VD, Papa N, Matsagkas MI. The effect of adding ezetimibe to rosuvastatin on renal function in patients undergoing elective vascular surgery. *Angiology* 2015; 66(2): 128-135.
10. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(7): 838-847.
11. Padial LR. The ENHANCE trial: analysis and clinical significance. *Clin Lipidol* 2010; 5(2): 161-166.
12. Sakamoto K, Kawamura M, Watanabe T, Ashidate K, Kohro T, Tanaka A et al. Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 122.
13. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160(5): 785-794.e10.

14. Suzuki H, Watanabe Y, Kumagai H, Shuto H. Comparative efficacy and adverse effects of the addition of ezetimibe to statin versus statin titration in chronic kidney disease patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(6): 306-315.
15. West AM, Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Wang H, Hagspiel KD et al. Low-density lipoprotein lowering does not improve calf muscle perfusion, energetics, or exercise performance in peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(10): 1068-1076.
16. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Wang H, Hagspiel KD et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011; 218(1): 156-162.
17. Zinellu A, Sotgia S, Loriga G, Deiana L, Satta AE, Carru C. Oxidative stress improvement is associated with increased levels of taurine in CKD patients undergoing lipid-lowering therapy. *Amino Acids* 2012; 43(4): 1499-1507.
18. Zinellu A, Sotgia S, Mangoni AA, Sotgiu E, Ena S, Satta AE et al. Effect of cholesterol lowering treatment on plasma markers of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 129: 383-388.
19. Zinellu A, Sotgia S, Pisanu E, Loriga G, Deiana L, Satta AE et al. LDL S-homocysteinylolation decrease in chronic kidney disease patients undergone lipid lowering therapy. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47(1): 117-123.
20. Zinellu A, Sotgia S, Sotgiu E, Assaretti S, Baralla A, Mangoni AA et al. Cholesterol lowering treatment restores blood global DNA methylation in chronic kidney disease (CKD) patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(9): 822-829.

Nicht E2

1. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38(29): 2264-2276.
2. Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Matsui K et al. Rationale, design features, and baseline characteristics: the Heart Institute of Japan-PROper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome (HIJ-PROPER). *J Cardiol* 2017; 69(3): 536-541.

Nicht E3

1. Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(3): 221-225.
2. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-2122.

3. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2721-2726.

Nicht E4

1. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: intravascular ultrasound with iMap; the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18(2): 110-117.

2. Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, Zhang L, Skalicka H, Kral A et al. Pathologic intimal thickening plaque phenotype: not as innocent as previously thought; a serial 3D intravascular ultrasound virtual histology study. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(1): 25-33.

3. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J* 2012; 76(1): 176-183.

4. Ren Y, Zhu H, Fan Z, Gao Y, Tian N. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2017; 14(5): 4942-4950.

Nicht E5

1. Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 146.

2. Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 239.

3. Al Badarin FJ, Kullo IJ, Kopecky SL, Thomas RJ. Impact of ezetimibe on atherosclerosis: is the jury still out? *Mayo Clin Proc* 2009; 84(4): 353-361.

4. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose: a pooled analysis. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 829-837.

5. Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis JS. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Med Sci* 2009; 5(3): 347-363.

6. Araya FI, Grassi B. Does the addition of ezetimibe to statins reduce cardiovascular risk? *Medwave* 2016; 16(Suppl 5): e6632.

7. Bays HE, Leiter LA, Colhoun HM, Thompson D, Bessac L, Porfy R et al. Alirocumab treatment and achievement of non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B goals in patients with hypercholesterolemia: pooled results from 10 phase 3 ODYSSEY trials. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8): pii e005639.
8. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1123-1130.
9. Catapano AL, Lee LV, Louie MJ, Thompson D, Bergeron J, Krempf M. Efficacy of alirocumab according to background statin type and dose: pooled analysis of 8 ODYSSEY phase 3 clinical trials. *Sci Rep* 2017; 7: 45788.
10. Charland SL, Malone DC. Prediction of cardiovascular event risk reduction from lipid changes associated with high potency dyslipidemia therapy. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 365-375.
11. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Muller-Wieland D, Henry RR et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY phase 3 studies. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2981-2989.
12. Cross J, Donovan JL, Silva MA, Kanaan AO. Pharmacologic management of post-acute coronary syndrome. *US Pharm* 2007; 32(2).
13. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 511-528.
14. Dolezelova E, Stein E, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P, Sahebkar A. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(7): 1380-1396.
15. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol* 2016; 223: 750-757.
16. Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in the treatment of hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 995-1009.
17. Furman A, Meier JL, Malmstrom RA, Lopez JR, Schaefer S. Comparative efficacy of ezetimibe/simvastatin, rosuvastatin, and atorvastatin in uncontrolled hyperlipidemia patients. *Am J Manag Care* 2011; 17(8): 538-544.
18. Ganda OP, Plutzky J, Sanganalmath SK, Bujas-Bobanovic M, Koren A, Mandel J et al. Efficacy and safety of alirocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(10): 2389-2398.

19. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over ≥ 1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol* 2017; 119(1): 40-46.
20. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2018; 39(5): 374-381.
21. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7): 1632-1641.
22. Hong N, Lee YH, Tsujita K, Gonzalez JA, Kramer CM, Kovarnik T et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33(2): 219-227.
23. Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, Ahmed MH. Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin): what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(9): 1445-1455.
24. Ijioma N, Robinson JG. Lipid-lowering effects of ezetimibe and simvastatin in combination. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(2): 131-145.
25. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015; 191: 138-148.
26. Jankovic SM, Tesic D, Andelkovic J, Kostic M. Profile of evolocumab and its cost-effectiveness in patients with high cardiovascular risk: literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18(5): 461-474.
27. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, Pordy R, Lorenzato C, Miller K et al. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. *Am J Cardiol* 2016; 118(12): 1805-1811.
28. Kereiakes DJ, Lepor NE, Gerber R, Veronica Lee L, Elassal J, Thompson D et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with or without prior coronary revascularization: Pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2018; 277: 211-218.
29. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT, Letierce A, Samuel R, Cariou B. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med* 2018; 35(1): 121-130.

30. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 09.10.2018 [Epub ahead of print].
31. Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45(5): 546-557.
32. Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6): 839-848.
33. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 2009-2026.
34. Monroe AK, Gudzone KA, Sharma R, Chelladurai Y, Ranasinghe PD, Ansari MT et al. Combination therapy versus intensification of statin monotherapy: an update; AHRQ publication no. 14-EHC013-EF [online]. 02.2014 (Comparative Effectiveness Reviews; Band 132). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK189822/pdf/Bookshelf_NBK189822.pdf.
35. Mueller ZT, Craddock KE, Pitlick JM, Crannage AJ. PCSK9 inhibitors: an emerging class of medications. *J Pharm Technol* 2016; 32(5): 201-209.
36. National Horizon Scanning Centre. Ezetimibe (Ezetrol) for hypercholesterolaemia in adolescents [online]. 12.2008 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/1743.00085199f5f7988cad55ec74b2e2d957.pdf>.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. London: NICE; 2016. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 385). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygousfamilial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-pdf-82602851386309>.
38. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G et al. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(5): e003201.
39. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016; 134(24): 1931-1943.
40. Robinson JG, Davidson MH, Shah A, Lin J, Neff D, DeLucca PT et al. Efficacy and safety of ezetimibe and ezetimibe plus statin therapy in patients aged under 65, 65-74 and 75 years and older. *Aging Health* 2007; 3(6): 691-705.

41. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 247-252.
42. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2008; 2(5): 328-334.
43. Soran H, Kwok S, Adam S, Ho JH, Durrington PN. Evidence for more intensive cholesterol lowering. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(4): 291-299.
44. Strony J, Yang B, Hanson ME, Veltri EP. Long-term safety and tolerability of ezetimibe coadministered with simvastatin in hypercholesterolemic patients: a randomized, 12-month double-blind extension study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3149-3157.
45. Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27(12): 959-972.
46. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, Tsioufis C, Makris T. effect of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol* 2015; 38(12): 763-769.
47. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93(6): 1397-1408.
48. Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Cannon CP, Lee LV et al. Lower on-treatment low-density lipoprotein cholesterol and major adverse cardiovascular events in women and men: pooled analysis of 10 ODYSSEY phase 3 alirocumab trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(18): e009221.
49. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018; 7: 212534.
50. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 10.11.2018 [Epub ahead of print].
51. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 10.11.2018 [Epub ahead of print].

52. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018; 60(2): 229-239.
53. Xing C, Zhang JT, Zhou Q, Wang HZ, Ren FB, Jia GL. Association between ezetimibe in combination with statin therapy and cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(10): 14187-14193.
54. Ye Y, Zhao X, Zhai G, Guo L, Tian Z, Zhang S. Effect of high-dose statin versus low-dose statin plus ezetimibe on endothelial function: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17(4): 357-365.
55. Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: systematic review of PCSK9 targeting. *Drugs* 2018; 78(2): 215-229.

Nicht E6

1. Fujisue K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, Nakamura S et al. Impact of statin-ezetimibe combination on coronary atheroma plaque in patients with and without chronic kidney disease: sub-analysis of PRECISE-IVUS trial. *Int J Cardiol* 2018; 268: 23-26.
2. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(12): 1579-1588.
3. Gonzalez CA, Rubio Guerra AF, Pavia A, Redding FJ, Cervantes JL, Zacarias JL. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. *Clin Drug Investig* 2007; 27(5): 333-337.
4. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, Otsuji Y, Murohara T, Ishii H et al. Effects of ezetimibe-statin combination therapy on coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Circ J* 2018; 82(3): 757-766.
5. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2010; 61(1): 58-61.
6. Roeters van Lennep HW, Liem AH, Dunselman PH, Dallinga-Thie GM, Zwinderman AH, Jukema JW. The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(3): 685-694.
7. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(5): 495-507.

8. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K et al. Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *J Cardiol* 2015; 66(4): 353-358.
9. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H et al. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis* 2016; 251: 367-372.
10. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H et al. Synergistic effect of ezetimibe addition on coronary atheroma regression in patients with prior statin therapy: subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(14): 1524-1528.
11. Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q et al. Switching from statin monotherapy to ezetimibe/simvastatin or rosuvastatin modifies the relationships between apolipoprotein B, LDL cholesterol, and non-HDL cholesterol in patients at high risk of coronary disease. *Clin Biochem* 2011; 44(8-9): 627-634.
12. Villa J, Pratley RE. Ezetimibe/simvastatin or atorvastatin for the treatment of hypercholesterolemia in patients with the metabolic syndrome: the VYMET study. *Curr Diab Rep* 2010; 10(3): 173-175.
13. Winkler K, Schewe T, Putz G, Odünc N, Schäfer G, Siegel E et al. Fluvastatin/fenofibrate vs. simvastatin/ezetimibe in patients with metabolic syndrome: different effects on LDL-profiles. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(6): 463-470.

Nicht E7

1. Abate N, Ballantyne CM, Catapano AL, Davidson MH, Brady WE, Yuan Z et al. LDL-C-lowering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet compared with atorvastatin or rosuvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(Suppl 4): S163.
2. Bach RG, Cannon C, Giugliano R, White J, Lokhnygina Y, Tershakovec A et al. Increasing age and the benefit from higher-intensity lipid lowering with ezetimibe/simvastatin vs. simvastatin alone: results from the IMPROVE-IT trial. *Circulation* 2015; 132(Suppl 3): A16708.
3. Ballantyne C, Blazing M, King T, Brady W, Palmisano J. Efficacy of co-administered ezetimibe plus simvastatin versus atorvastatin alone in adults with hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2004; 5(1): 105.
4. Ballantyne CM, Abate N, King TR, Yuan Z, Palmisano J, Tershakovec A. Ezetimibe/Simvastatin versus atorvastatin for attainment of apolipoprotein B and C-reactive protein goals: a VYVA substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4 Suppl 1): 335A.

5. Ballantyne CM, Grundy SM, Hsueh WA, Parving HH, Robinson JG, Rosen JB et al. Ezetimibe/simvastatin and atorvastatin treatment modify the correlation of ApoB with LDL-C and non-HDL-C in patients with metabolic syndrome and moderately high/high CHD risk. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1A): A180.
6. Cannon CP, Blazing MA, Braunwald E. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1476-1477.
7. Couture P, Durand M, Laskine M. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1473-1474.
8. De Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DSP, Nakamura Y, Do Espirito Santo Faulin T et al. Simvastatin 80 mg and coadministration of simvastatin 10 mg and ezetimibe 10 mg: Effects on LDL(-) and anti-LDL(-) antibodies. *International Journal of Atherosclerosis* 2007; 2(4): 272-278.
9. Egom EE. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1474.
10. Kastelein J. ENHANCE (effect of combination ezetimibe and high-dose simvastatin vs. simvastatin alone on the atherosclerotic process in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia). *Clin Res Cardiol* 2008; 97(7): 414-415.
11. Kastelein JJP, Bots ML. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2180-2183.
12. Merck. Long term, open-label, safety and tolerability study of ezetimibe (SCH 58235) in addition to atorvastatin in subjects with coronary heart disease or multiple risk factors and with primary hypercholesterolemia not controlled by a starting dose (10 mg) of atorvastatin (Protocol P01418). 2003.
13. Merck. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease (Merck protocol numbers: 803-0,804-0). 2004.
14. Merck. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study (Merck protocol number: 051-0). 2004.
15. Merck. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease (Merck protocol number: 0806-00). 2004.
16. Merck. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus (Merck protocol number: 807). 2005.

17. Merck. A multi-centre, randomised, open-label parallel groups study comparing the effectiveness and safety of treatment with Vytorin[®]10/40 (ezetimibe 10 mg and simvastatin 40 mg) versus lipitor (atorvastatin) 80 mg daily in subjects with coronary heart disease and/or diabetes mellitus with uncontrolled lipids on statin therapy (trial terminated) (Vytorin 122). 2007.
18. Merck, Sharp and Dohme. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome: vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (p04103). 2015.
19. NIHR Horizon Scanning Centre. Ezetimibe and simvastatin (Inegy) for reduction of cardiovascular risk in coronary heart disease [online]. 05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2406.ca5e73b7.Ezetimibesimvastatin.pdf>.
20. NIHR Horizon Scanning Centre. Ezetimibe (Ezetrol) in combination with a statin for reduction of cardiovascular risk in coronary heart disease [online]. 11.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2516.66234044.Ezetimibe_Nov13.pdf.
21. Nunes JP. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1475.
22. Patti G, Cavallari I. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1474-1475.
23. Richard T, Lelubre C, Vanhaeverbeek M. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1475-1476.
24. Schering-Plough. A multicentre, randomised, parallel-group, placebo-controlled study comparing the efficacy, safety, and tolerability of the daily co-administration of ezetimibe 10 mg with atorvastatin 10 mg vs. ezetimibe placebo with atorvastatin 10 mg in untreated subjects with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease (Protocol P03434). 2004.
25. Schering-Plough. A multicenter, randomized, parallel groups, placebo-controlled study comparing the efficacy, safety, and tolerability of the daily co-administration of ezetimibe 10 mg or ezetimibe placebo to ongoing treatment with atorvastatin 10 mg in subjects with primary hypercholesterolemia and coronary heart disease (Protocol P03740). 2006.
26. Schering-Plough. A single center, randomized, parallel groups, double blind, placebo-controlled study comparing the efficacy, safety, and tolerability of the daily co-administration of ezetimibe 10 mg or ezetimibe placebo to ongoing treatment with atorvastatin 10 mg in subjects with primary hypercholesterolemia and multiple coronary heart disease risk factors in Indonesian population (Protocol P04060). 2006.
27. Silbernagel G, Baumgartner I, März W. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1473.

28. Singh JS, Struthers AD, Lang CC. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1476.
29. Toda Kato E, Giuliano RP, Blazing MA, Bohula May E, Guneri S, White JA. Benefit and safety of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes in 4416 women in the IMPROVE-IT trial. *Circulation* 2015; 132(Suppl 3): A17862.
30. Tziomalos K, Athyros VG. Priority paper evaluation: are antibodies against PCSK9 the statins of the 21st century? *Clin Lipidol* 2014; 9(2): 141-144.
31. Winkler K, Wunderlich T, Odunc N, Schafer G, Siegel E, Abletshauser C. Effects of combination therapy of fluvastatin/fenofibrate versus simvastatin/ezetimibe on LDL-subfractions in patients with metabolic syndrome. *Med Klin Klin* 2008; 103(Suppl 1): 65.
32. Yu MH, Lee JH, Min WK, Chi HS, Chang JW, Yang WS et al. Effects of ezetimibe and ezetimibe plus simvastatin (Vytorin) on markers for inflammation and thrombogenesis in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22(Suppl 6): vi322.

Nicht E8

1. Spinar J, Spinarova L, Vitovec J. The lower the better: the IMPROVE-IT study confirmed the importance of lowering cholesterol by ezetimibe [Tschechisch]. *Intervenčni a akutni kardiologie* 2015; 14(3): 124-128.
2. Spinar J, Spinarova L, Vitovec J. IMPROVE- IT studies in patients with diabetes mellitus. *Kardiologicka Revue* 2015; 17(3): 253-256.
3. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek* 2014; 60(12): 1095-1101.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 3 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 25, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [103] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [104] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	ezetimibe*.mp.
2	exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/
3	(atorvastatin* or cerivastatin* or fluvastatin* or lovastatin* or pitavastatin* or pravastatin* or rosuvastatin* or simvastatin*).mp.
4	(statin or statins).ti,ab.
5	or/2-4
6	randomized controlled trial.pt.
7	controlled clinical trial.pt.
8	(randomized or placebo or randomly).ab.
9	clinical trials as topic.sh.
10	trial.ti.
11	or/6-10
12	(animals not (humans and animals)).sh.
13	11 not 12
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	meta analysis.pt.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	or/14-16
18	or/13,17
19	and/1,5,18
20	19 not (comment or editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 25, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 25, 2019

#	Searches
1	ezetimibe*.mp.
2	(atorvastatin* or cerivastatin* or fluvastatin* or lovastatin* or pitavastatin* or pravastatin* or rosuvastatin* or simvastatin*).mp.
3	(statin or statins).ti,ab.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab. or trial.ti.
6	(search or meta analysis or MEDLINE or systematic review).ti,ab.
7	or/5-6
8	and/1,4,7
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.

2. Embase**Suchoberfläche: Ovid**

- Embase 1974 to 2019 January 25

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [103] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [103] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	*ezetimibe/
2	atorvastatin plus ezetimibe/ or ezetimibe plus simvastatin/ or ezetimibe plus rosuvastatin/
3	ezetimibe*.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/
6	(atorvastatin* or cerivastatin* or fluvastatin* or lovastatin* or pitavastatin* or pravastatin* or rosuvastatin* or simvastatin*).mp.
7	(statin or statins).ti,ab.
8	or/5-7
9	(random* or double-blind*).tw.

#	Searches
10	placebo*.mp.
11	or/9-10
12	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
13	or/11-12
14	and/4,8,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1 of 12, January 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 1 of 12, January 2019

ID	Search
#1	ezetimibe*:ti,ab,kw
#2	[mh ^"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"]
#3	(atorvastatin* or cerivastatin* or fluvastatin* or lovastatin* or pitavastatin* or pravastatin* or rosuvastatin* or simvastatin*):ti,ab,kw
#4	(statin or statins):ti,ab
#5	#2 or #3 or #4
#6	#1 and #5 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#7	#1 and #5 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	(ezetimibe*)
2	(#1) IN HTA

A.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie

ezetimibe OR SCH 58235 OR SCH58235

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

ezetimibe* OR (SCH 58235) OR SCH58235 OR SCH-58235
--

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

ezetimibe OR SCH 58235 OR SCH58235 OR SCH-58235

4. AstraZeneca Clinical Trials Website

Anbieter: AstraZeneca

- URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

ezetimibe

5. Merck Clinical Trials

Anbieter: Merck

- URL: <https://www.merck.com/clinical-trials/index.html>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
ezetimibe

Anhang B – Ergebnisse der Studie HIJ-PROPER

Tabelle 42: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie HIJ-PROPER

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
HIJ-PROPER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie und Hospitalisierung innerhalb von 72 h vor Randomisierung wegen ACS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ instabile Angina Pectoris^a ▫ NSTEMI^a ▫ STEMI^b ▪ Alter \geq 20 Jahre ▪ LDL-C \geq 100 mg/dl^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 24 h vor Studieneinschluss: <ul style="list-style-type: none"> ▫ hämodynamische Instabilitäten wie Hypotonie, Lungenödem, Herzinsuffizienz, akute Mitralklappeninsuffizienz, Ventrikelruptur ▫ ischämische Ereignisse wie Schlaganfall, wiederholt auftretende Symptome kardialer Ischämie oder akuter Verschluss von Zielgefäßen ▫ Arrhythmien (Kammerflimmern, anhaltende Kammertachykardie, fortgeschrittener Herzblock) ▪ aktive Lebererkrankung oder anhaltende, unerklärte Erhöhung der Serumtransaminasen $>$ 3-mal ULN ▪ schwere Nierenerkrankung (Dialysepflicht oder Serumkreatinin $>$ 3,0 mg/dl) ▪ Triglyzeride \geq 400 mg/dl ▪ maligne Tumoren ▪ familiäre Hypercholesterinämie ▪ Behandlung^d mit Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin) oder Langzeit-Glukokortikoiden

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie HIJ-PROPER (Fortsetzung)

<p>a: Ischämische Symptome in Ruhe mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten und mindestens 1 der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ neue ST-Streckenveränderung ≥ 1 mV▫ Troponin oder CK-MB erhöht▫ Vorgeschichte eines Myokardinfarkts▫ periphere arterielle Erkrankung▫ CABG mindestens 3 Jahre vor Studieneintritt▫ bekannte koronare Multigeßßerkrankung mit einer Stenose > 50 % in mindestens 2 Hauptkoronararterien <p>b: Patientinnen und Patienten mit STEMI mussten EKG-Veränderungen (dauerhafte ST-Streckenhebung $\geq 0,1$ mV, neu auftretende Q-Wellen oder neu auftretender Linksschenkelblock) und erhöhtes Troponin oder erhöhte CK-MB aufweisen.</p> <p>c: gemessen innerhalb von 24 Stunden nach Hospitalisierung für das qualifizierende ACS-Ereignis</p> <p>d: aktuell oder kürzlich erst abgeschlossen</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: koronararterielle Bypassoperation; CK: Kreatinkinase; CK-MB: Kreatinkinase in Herzmuskelzellen; EKG: Elektrokardiogramm; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung</p>

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulation – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie Charakteristika Kategorie	Ezetimib + Pitavastatin	Pitavastatin
HIJ-PROPER	N ^a = 869	N ^a = 865
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (12)	66 (12)
Geschlecht [w / m], %	74 / 26 ^b	77 / 23 ^b
Ethnie, n (%)		
asiatisch	869 (100)	865 (100)
qualifizierendes ACS-Ereignis, n (%)		
instabile Angina Pectoris	340 (39,4)	321 (37,5)
NSTEMI	92 (10,6)	88 (10,3)
STEMI	432 (50,0)	448 (52,3)
Zeit zwischen qualifizierendem Ereignis und Randomisierung [Tage], MW (SD)	k. A.	k. A.
LDL-C zu Baseline ^c [mg/dl], MW (SD)	134,8 (29,3)	135,6 (30,0)
perkutane koronare Intervention nach qualifizierendem ACS-Ereignis (und vor Randomisierung)	821 (95,0)	817 (95,3)
kardiovaskuläre Ereignisse vor qualifizierendem ACS- Ereignis, n (%)		
stabile Angina Pectoris	98 (11,3)	100 (11,7)
vorheriger Myokardinfarkt	62 (7,2)	68 (7,9)
vorherige perkutane koronare Intervention	71 (8,2)	75 (8,8)
vorherige aortokoronare Bypassoperation	10 (1,2)	8 (0,9)
Herzinsuffizienz	21 (2,4)	15 (1,8)
zerebrovaskuläre Erkrankung	56 (6,5)	49 (5,7)
periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	15 (1,7)	17 (2,0)
Schlaganfall	k. A.	k. A.
Bluthochdruck, n (%)	599 (69,3)	576 (67,2)
Diabetes mellitus, n (%)	260 (30,1)	260 (30,3)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	351 (40,6) ^b	309 (36,1) ^b
Exraucher	219 (25,3)	248 (28,9)
Raucher	294 (34,0)	300 (35,0)
Therapieabbruch ^d , n (%)	55 (6,4)	73 (8,5)
Studienabbruch ^e , n (%)	5 (0,6) ^b	8 (0,9) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulation – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Als Baselinewert wurde der Wert zum Zeitpunkt des qualifizierenden ACS-Ereignisses angesehen.</p> <p>d: nur Angaben zum Therapieabbruch wegen UEs verfügbar</p> <p>e: nur Angaben zu Loss to Follow-up verfügbar, es ist unklar, ob weitere Patientinnen und Patienten die Studie aus anderen Gründen abgebrochen haben</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Tabelle 44: Lipidsenkende Vortherapie – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie	Ezetimib + Pitavastatin	Pitavastatin
Charakteristika		
Kategorie		
HIJ-PROPER	N ^a = 869	N ^a = 865
lipidsenkende Therapie zum Zeitpunkt des qualifizierenden ACS-Ereignisses, n (%)		
Statine	143 (16,6)	149 (17,4)
Ezetimib	12 (1,4)	7 (0,8)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Tabelle 45: Kardiovaskuläre Begleitmedikation – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie	Ezetimib + Pitavastatin	Pitavastatin
Charakteristika		
Kategorie		
HIJ-PROPER	N ^a = 869	N ^a = 865
Begleitmedikation ^b , n (%)		
Aspirin	835 (96,6)	841 (98,1)
Betablocker	558 (64,6)	585 (68,3)
ACE-Inhibitoren	241 (27,9)	230 (26,8)
Angiotensin-Rezeptorblocker	438 (50,7)	417 (48,7)
Thienopyridine	797 (92,2)	790 (92,2)
Aspirin + Thienopyridine	k. A.	k. A.
Calciumkanalblocker	189 (21,9)	211 (24,6)
Diuretika	k. A.	k. A.
Nitrate	157 (18,2)	176 (20,5)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Randomisierung, Angaben zur Begleitmedikation während des Studienverlaufs liegen nicht vor		
ACE: Angiotensin-converting-Enzym; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 46: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen) – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ezetimib + Pitavastatin		Pitavastatin		Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
HIJ-PROPER					
Morbidity					
MACE ^a	864	k. A.	857	k. A.	k. A.; 0,142
Gesamtmortality	864	k. A. 42 (4,9)	857	k. A. 60 (7,0)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,075
nicht tödlicher Myokardinfarkt	864	k. A. 11 (1,3)	857	k. A. 10 (1,2)	1,10 [0,47; 2,58]; 0,834
nicht tödlicher Schlaganfall	864	k. A. 17 (2,0)	857	k. A. 18 (2,1)	0,94 [0,49; 1,83]; 0,866
instabile Angina Pectoris	864	k. A. 37 (4,3)	857	k. A. 33 (3,9)	1,13 [0,70; 1,80]; 0,623
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	864	k. A. 19 (2,2)	857	k. A. 40 (4,7)	0,47 [0,27; 0,81]; 0,006
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	864	nicht erhoben k. A.	857	nicht erhoben k. A.	-
SUEs	864	nicht erhoben k. A.	857	nicht erhoben k. A.	k. A.; k. A.
Abbruch wegen UEs	864	nicht erhoben 55 (6,4)	857	nicht erhoben 73 (8,5)	OR: 0,73 [0,51; 1,05]; 0,097 ^b
Myopathie ^c	864	nicht erhoben 8 (0,9)	857	nicht erhoben 8 (0,9)	Peto-OR: 0,99 [0,37; 2,65]; > 0,999 ^b
Rhabdomyolyse	864	nicht erhoben 2 (0,2)	857	nicht erhoben 1 (0,1)	Peto-OR: 1,93 [0,20; 18,61]; 0,683 ^b
schwere Lebertoxizität			keine verwertbaren Daten vorhanden ^d		

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen) – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin (Fortsetzung)

a: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall
b: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [80])
c: definiert als nicht durch andere Ursachen erklärbare, neu aufgetretene Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Druckschmerz mit CK \geq 10-mal ULN
d: keine geeignete Operationalisierung vorhanden
CK: Kreatinkinase; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; vs.: versus

Tabelle 47: Ergebnisse zum LDL-C (ergänzender Endpunkt) – Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ezetimib + Pitavastatin			Pitavastatin			Ezetimib + Pitavastatin vs. Pitavastatin MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf ^a [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlerer Wert im Studien- verlauf ^a [95 %-KI]	
HIJ-PROPER							
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C (mg/dl)	869	134,8 (29,3)	65,1 [64,0; 66,1]	865	135,6 (30,0)	84,6 [83,3; 86,0]	k. A.; < 0,001
a: geometrisches Mittel, unklar, aus welchen Werten dieses berechnet wurde							
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MD: Mittelwert-differenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Anhang C – Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Diabetes in der Studie IMPROVE-IT (Fragestellung 1)

Tabelle 48: Subgruppenergebnisse zum Endpunkt MACE (Morbidity) – Fragestellung 1: Ezetimib + Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ezetimib/ Simvastatin		Simvastatin + Placebo		Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin + Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert
IMPROVE-IT						
MACE ^b						
Diabetes						
ja	2459	k. A. 525 (21,4)	2474	k. A. 643 (26,0)	0,80 [0,71; 0,90]	< 0,001
nein	6604	k. A. 1019 (15,4)	6598	k. A. 1060 (16,1)	0,96 [0,88; 1,04]	0,310
Gesamt					Interaktion:	0,016
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vortherapie mit Statinen (ja vs. nein), Hochrisiko-ACS-Diagnose (instabile Angina Pectoris, NSTEMI vs. STEMI), nach randomisiert zugeteilter Studienmedikation aus der EARLY-ACS-Studie (Eptifibatid vs. Placebo vs. Nichtteilnahme an der EARLY-ACS-Studie) und Vorhandensein von Diabetes						
b: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall						
ACS: akutes Koronarsyndrom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung; vs.: versus						

Anhang D – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

D.1 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016). Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Linnemann, Birgit	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?