

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Evolocumab**

Stand: Juni 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **LDL-Apherese:**

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren: in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 6. März 2015

*[...] Für die genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen eingesetzt werden sollen. [...]*

#### **3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten**

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann,
- mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

*Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. [...]*

# I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

## Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

#### **Ezetimib:**

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009:

*[...] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.*

*[...] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben.*

*Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten*

*– eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder*

*– eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder*

*– das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder*

*– eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.*

Beschluss des G-BA über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie vom 20. Mai 2010.

Beschluss vom 20. Juli 2004 über die Bildung einer Festbetragsgruppe „**HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2**

#### **Lomitapid**

Beschluss des G-BA vom 5. Juni 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

*Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt der Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen als nicht belegt.*

*Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt ein Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung als nicht belegt.*

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

#### **Lipidsenker**

AM-RL Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V) Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am):

10. Februar 2015:

#### Lipidsenker.

ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

#### Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab	<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u></p> <p>angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird.</li> </ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <p>wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.</p>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):</b>	
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.</p> <p>Sortis ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma® 2013-03)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p>Dyslipidämie Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. [...] (FI Fluvastatin AbZ Pharma® 2013-04)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 generisch</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben. Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist. (FI Lovastatin-ratiopharm® 2013-08)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 Livazo®</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo® 2012-09)</p>
<p>Pravastatin C10AA03 generisch</p>	<p>Hypercholesterinämie Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. Primäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis [...]. Sekundäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren [...]. (FI Pravastatin AbZ® 2014-03)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Crestor®</p>	<p>Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.  Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse [...], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Crestor® 2014-07)
Simvastatin C10AA01 generisch	Hypercholesterinämie Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Kardiovaskuläre Prävention Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie [...]. (FI Simva-Hennig® 2014-06)
<b>Fibrate:</b>	
Fenofibrat C10AB05 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Hennig® 2012-07)</li> </ul>
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Primäre Prävention: Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(FI Gevilon® 2014-01)

### Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder):

Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.  Colestyramin-ratiopharm als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. [...] Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Colestyramin ratiopharm® 2014-01)
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden. [...] (FI Cholestagel® 2012-02)

### Andere Lipidsenker:

Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u>                  EZETROL ist zusammen mit einem HMGCöA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u>                  EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.                  (FI Ezetrol® 2013-07)</p>
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	Hypercholesterinämie INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>• Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> [...] Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. (FI Inegy® 2015-01)
Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>· Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> <p>Atozet enthält Ezetimib und Atorvastatin. Es wurde gezeigt, dass Atorvastatin die Häufigkeit kardiovaskularer Ereignisse reduziert [...]. Eine positive Wirkung von Atozet oder Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2015-02)</p>
Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat® (nicht am Markt verfügbar)	[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)); - homozygote familiäre Hypercholesterinämie, - Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [...], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. [...] (FI Lidorat® 2015-01)
Lomitapid C10AX12 Lojuxta® (nicht in Verkehr)	Lojuxta ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. (FI Lojuxta® 2013-12)
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan® (nicht am Markt verfügbar)	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer-Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen. (FI Niaspan® 2008-06)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Evolocumab: .....	10
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	11
Systematische Recherche: .....	11
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	13
Cochrane Reviews .....	18
Systematische Reviews .....	18
Leitlinien .....	23
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	27
Primärstudien .....	28
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	29
Literatur: .....	31
Anhang: .....	33

## Indikation für die Recherche bei Evolocumab:

### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird.

## Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation **„Hypercholesterolämie“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (*ggf. anpassen*) eingeschränkt und die Recherche am 17.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **696** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **92** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CVD	cardio vascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FH	familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL(-C)	low-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TC	total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

<p><b>G-BA. 2014 [1]</b></p> <p><b>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</b> Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014</p> <p>Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 11 Abs. 2 vom 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in Anspruch genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Lomitapid als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</li> <li>• b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul>
<p><b>G-BA. 2014 [2]</b></p> <p><b>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 – Lomitapid vom 5. Juni 2014</b></p> <p>Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich</p>	<p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apherenen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> </ul> <p><u>b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> </ul>
<p><b>IQWiG, 2011 [3]</b></p> <p><b>Ezetimib bei Hypercholesterinämie</b> Abschlussbericht A10-02 (Nutzenbewertung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.</li> <li>• Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS).</li> <li>• Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.</li> </ul> <p><b>Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.</li> <li>• Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib</li> </ul>

vor (7 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,028$ ).

- Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden.
- Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,110$ ). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Vaskuläre Morbidität**

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,666$ ) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,789$ ).
- Wieder-belebungen nach Herzstillstand traten nicht auf.
- Hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363,  $p > 0,999$ ). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,091$ ).
- Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität**

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,464$ ) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis).
- Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie

	<p>bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbruchern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor.</li> <li>• Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war.</li> <li>• Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.</li> <li>• Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.</li> </ul> <p><b>Unerwünschte Ereignisse:</b></p> <p>Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.</p> <p><b>Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen.</li> </ul> <p><b>Fazit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.</li> <li>• Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> <li>• Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014 [4]</b></p> <p><b>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)</b></p>	<p><b>§ 3 Indikationen</b></p> <p>(1) LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.</li> </ul> <p>Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p> <p>(2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare</p>

	<p>Herzerkrankung, periphere arterielle Verschluss-krankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).</p> <p>(3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmönatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.</p> <p><b>§ 9 Auswahl des Verfahrens</b></p> <p>(1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes.</p> <p>(2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.</p> <p>(3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.</p>
<p><b>G-BA, 2003 [5]</b></p> <p><b>Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen</b></p> <p>Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.</p> <p>Stand: <b>25.07.2003</b></p>	<p><u>„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ Iia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ Iia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen</li> <li>• Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidity wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren</li> <li>• Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt</li> <li>• Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat</li> <li>• Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell „austherapierten“ Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein.“</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2011 [6]</b></p> <p><b>Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX –</b></p>	<p>I. Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend §35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Pitavastatin gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß §35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.</p> <p>II. Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 in Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (Banz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt</p>



<p><b>Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011</b></p>	<p>geändert am 21. Juli 2011 (Banz. S. 2817), wird wie folgt neu gefasst:  „Stufe: 2  Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, Festbetragsgruppe Nr.: 1, Status: verschreibungspflichtig  Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:  Atorvastatin 30,7  Atorvastatin calcium-3-Wasser  Fluvastatin 57,8  Fluvastatin natrium  Lovastatin 26,2  Pitavastatin 2,3  Pitavastatin hemicalcium  Pravastatin 26,4  Pravastatin natrium  Rosuvastatin 11,7  Rosuvastatin calcium  Simvastatin 28,9  Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen,  Darreichungsformen: Hartkapseln, Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“</p>
<p><b>G-BA, 2009 [7]</b></p> <p><b>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib</b></p>	<p><u>Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird, <u>Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit</u></li> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,</li> <li>• homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</li> </ul> <p>Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).</p> <p>Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder</li> <li>• eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder</li> <li>• eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.</li> </ul>

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<p><b>Lou L, et al. 2015 [8]</b></p> <p><b>Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe–statin combination therapy with statin monotherapy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients &gt;18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines</p> <p>Intervention: coadministration of ezetimibe and statins (treatment duration&gt;4 weeks)</p> <p>Komparator: statin monotherapy (treatment duration&gt;4 weeks)</p> <p>Endpunkt: serious adverse events, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT) <math>\geq 3x</math> upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST) <math>\geq 3x</math> ULN, gastrointestinal adverse events, and patients with creatine kinase (CK) <math>&gt;10x</math> ULN</p> <p>Suchzeitraum: January 2002 to April 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool, risk of bias was not used as an exclusion criterion</p> <p>Heterogenität: <math>\chi^2</math> test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis</p> <p>Publication bias: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Nur 8 der 20 Studien mit PHC-PatientInnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S: simvastatin; A: atorvastatin; L: lovastatin; P: pravastatin eingesetzt</li> <li>• Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6)</li> </ul> <p><u>Gesamtergebnisse</u></p> <p>Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• total adverse events (30% vs 29%, p=0.34),</li> <li>• serious adverse events (2% vs 1.6%, p=0.81),</li> <li>• treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%, p=0.22),</li> <li>• gastrointestinal adverse events (5% vs 4%, p=0.08),</li> <li>• allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%, p=0.33),</li> <li>• creatine kinase(CK) <math>&gt;10x</math> upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%, p=0.86),</li> <li>• alanine aminotransferase(ALT) <math>\geq 3x</math> ULN (0.5% vs 0.4%, p=0.96),</li> <li>• aspartate aminotransferase(AST) <math>\geq 3x</math> ULN (0.4% vs 0.4%, p=0.58).</li> </ul>
<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>	

	<p>The incidence of adverse events was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PHC-PatientInnen nicht als Subgruppe untersucht</i></li> <li>• <i>Arten der PHC nicht spezifiziert</i></li> <li>• <i>Komorbiditäten wie Diabetes oder KHK kein Ausschlussgrund</i></li> <li>• <i>Angeben zu Col und Finanzierung fehlen</i></li> </ul>
<p><b>Jiang Z, et al. 2014 [9]</b></p> <p><b>Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with <b>primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia</b> (without co-morbidities)  Intervention: pitavastatin  Komparatoren: simvastatin  Endpunkte: LDL-C, TC, TG and HDL-C</p> <p>Suchzeitraum: bis Januar 2014  Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</p> <p>Heterogenitätsanalysen: determined by the Chi-square test, fixed-effects model if I2 value was ≤50 %, random-effects model if I2 statistic was &gt;50 %</p> <p>Publication bias: funnel plot used</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• two studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin</li> <li>• three trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin</li> <li>• metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects</li> <li>• similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C: mean difference -0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02</li> <li>• Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C</li> <li>• most common adverse events: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia</li> <li>• none of the adverse effects differed significantly between groups</li> <li>• numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage</li> </ul>
<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine</p>	

	<p>whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (Grant number 81370375 to Ding Zhi Fang)</i></li> <li>• <i>no conflicts of interest to disclose</i></li> <li>• <i>Arten der PHC nicht spezifiziert</i></li> <li>• <i>Endpunkte nicht offensichtlich patientenrelevant, Validität als Surrogatendpunkte nicht diskutiert</i></li> </ul>
<p><b>Guo J, et al. 2012 [10]</b></p> <p><b>Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin With Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia</b></p>	<p>1. Fragestellung The present study tested the safety of coadministration of statin with fenofibrate.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: <b>combined hyperlipidemia</b>  Intervention: statin-fenofibrate combination therapy  Komparatoren: statin monotherapy  Endpunkte: adverse events during follow-up including discontinuation because of any adverse event, any adverse events, adverse events related to study drug, serious adverse events, adverse liver events, adverse muscle events</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2011  Anzahl der eingeschlossenen Studien: 6 Studien/1 628 subjects</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: data on study quality collected (allocation, blinded issues, rate of patients lost to follow-up)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q and I2 statistics used, fixed-effects metaanalysis models used</p> <p>Publication bias. k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin used</li> <li>• discontinuation attributed to any adverse events (six trials): 4.5% vs. 3.1 %, p = 0.20</li> <li>• any adverse events (five trials): 42% vs. 41%, p = 0.82</li> <li>• adverse events related to study drug (three trials): 10.9% vs. 11.0%, p = 0.95</li> <li>• serious adverse events (four trials): 2.0% vs. 1.5%, p = 0.71</li> <li>• Incidence of alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase &gt;3 times upper limit of normal in the combination therapy arm was significantly higher than in the statin monotherapy arm (3.1% vs. 0.2%, p = 0.0009)</li> <li>• no case of myopathy or rhabdomyolysis was reported</li> </ul> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, statin-fenofibrate combination therapy was tolerated as well as statin monotherapy. Physicians should consider statin-fenofibrate combination therapy to treat patients with mixed dyslipidemia.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nur in PubMed gesucht</i></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Keine Angaben zu Col und Finanzierung</i></li> </ul>
<p><b>Zechmeister I, et al. 2009 [11]</b></p> <p><b>Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie</b></p>	<p>6. Fragestellung Ist die LDL-Apherese bei Patienten mit familiärer und therapierefraktärer Hypercholesterinämie eine wirksame und sichere Alternative zur alleinigen medikamentösen Therapie inkl. diätetischer Maßnahmen?</p> <hr/> <p>7. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie <b>homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter</b> Ausprägung Intervention: LDL-Apherese (+ medikamentöse Lipidsenkung) nach folgenden Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dextransulfatverfahren</li> <li>• Immunadsorption</li> <li>• Lipidfiltration</li> <li>• Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.)</li> <li>• Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut (DALI)</li> </ul> <p>Komparator: medikamentöse Therapie inkl. Diät Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Senkung des LDL, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum: bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Die Beurteilung der internen Validität der Studien basiert auf dem Internen Manual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA), GRADE</p> <hr/> <p>8. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Primärstudien mit der Kontrollintervention „nur medikamentöse Lipidsenkung“, die die gewählten Endpunkte untersuchen, gefunden</li> <li>• drei unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, vier Zeitserien und drei öffentlich finanzierte systematische Übersichtsarbeiten* (mit insgesamt 23 Primärstudien, auch älteren Datums) eingeschlossen</li> <li>• angewendete Apheresetechniken unterschiedlich, am häufigsten DALI- und Dextransulfatverfahren</li> <li>• Frage nach der <u>Wirksamkeit</u> der Lipidapherese in Bezug auf klinische Endpunkte nicht verlässlich zu beantworten, zentrale Probleme: fehlende Kontrollgruppen, Verwendung von Surrogatparametern (insbesondere Reduktion des LDL-Spiegels)</li> <li>• hinsichtlich <u>Lebensqualität</u> weisen Angaben zur Angina-pectoris-Symptomatik auf eine Verbesserung hin, Darstellung sehr allgemein ohne Anwendung konkreter Lebensqualitätsinstrumente, Verlässlichkeit aus o.g. Gründen eingeschränkt</li> <li>• in den <u>Übersichtsarbeiten</u> vereinzelt kontrollierte Studien älteren Datums vorhanden, untersuchen jedoch nicht die definierten Outcomes, ältere Studien, die relevante klinische Endpunkte berücksichtigen, sind von eingeschränkter Qualität, Frage nach <u>Wirksamkeit</u> auch hier nicht verlässlich zu beantworten, Verbesserung der <u>Symptomatik</u> als möglich, aber nicht gesichert beschrieben</li> <li>• häufigst genannte <u>Nebenwirkungen</u> (1–13% der durchgeführten</li> </ul>

Einzelbehandlungen): vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie

- schwerere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schock: bezogen auf alle Behandlungen selten beschrieben (< 1%)
- Einschätzung allgemeiner Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt unsicher
- in betreffenden Studien weniger kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Revaskularisationen in Apheresegruppen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung, Ergebnisse nicht signifikant, Aussagekraft zusätzlich durch mögliches „confounding“ eingeschränkt

\* Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004

#### 9. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig.

#### 10. Hinweise durch FB Med

- *erstellt im Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich*
- *Studienpopulationen heterogen (z.B. teilweise nur Personen mit homozygoter oder heterozygoter Hypercholesterinämie, teilweise auch andere Formen von Hypercholesterinämie)*

## Leitlinien

<p><b>DeMott K, et al. 2008 [12]</b></p> <p><b>NICE</b></p> <p>Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia (CG71)</p>	<p>Fragestellung(en)</p> <p>7. What is the effectiveness of aggressive (maximal) cholesterol lowering in people with FH using pharmacological therapy?</p> <p>8. What is the effectiveness in improving outcome in individuals with FH of the following monotherapy i.e.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins versus placebo</li> <li>• Resins versus placebo</li> <li>• Niacin versus placebo</li> <li>• Fibrates versus placebo</li> <li>• Fish oils (omega 3 fatty oils) versus placebo</li> <li>• Ezetimibe versus placebo</li> </ul> <p>in improving outcome in individuals with FH?</p> <p>9. What is the effectiveness of the following adjunctive pharmacotherapy with statins in individuals with FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins and resins</li> <li>• Statins and niacin</li> <li>• Statins and fibrates</li> <li>• Statins and fish oils</li> <li>• Statins and resins with nicotinic acid</li> <li>• Statins and ezetimibe?</li> </ul> <p>10. What is the clinical and cost effectiveness of the following interventions to reduce LDL cholesterol and improve outcome in people with either heterozygous FH or homozygous FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apheresis alone versus no intervention/usual care</li> <li>• Apheresis and drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Plasmapheresis &amp; drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Ileal bypass versus no intervention (heterozygote)</li> <li>• Apheresis versus plasmapheresis</li> </ul>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren</p> <p>– Update: Following the recent surveillance review which checks the need to update CG71, this guideline should not be updated at this time. This guideline will be checked again for update at its scheduled time point (Next review date: September 2016)</p> <p>– Suchzeitraum: bis Ende 2007</p> <p>– <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Empfehlungen nicht mit Literaturstellen verknüpft intransparente Darstellung)</i></li> </ul> <p>LoE: siehe Anhang dieser Synopse</p> <p>GoR: schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no</p>

longer assigns grades to recommendations.“

Sonstige methodische Hinweise

2.11.2 Related NICE Guidance

... Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal 132 (2007). Available from [www.nice.org.uk/TA132](http://www.nice.org.uk/TA132) (siehe unten in dieser Synopse) ...

Freitext/Empfehlungen/Hinweise (aus der html-basierten online-Version)

### 1.1 Diagnosis

1.1.5 Healthcare professionals should consider a clinical diagnosis of homozygous FH in adults with a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration greater than 13 mmol/l and in children/young people with an LDL-C concentration greater than 11 mmol/l. All people with a clinical diagnosis of homozygous FH should be offered referral to a specialist centre.

1.1.16 In children at risk of homozygous FH because of two affected parents or because of the presence of clinical signs, for example, cutaneous lipid deposits (xanthomata), LDL-C concentration should be measured before the age of 5 years or at the earliest opportunity thereafter. If the LDL-C concentration is greater than 11 mmol/l then a clinical diagnosis of homozygous FH should be considered.

### 1.3.1 Drug treatment

#### Adults

1.3.1.2 Statins should be the initial treatment for all adults with FH.

1.3.1.6 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who would otherwise be initiated on statin therapy but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.

1.3.1.7 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who are intolerant to statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11).

1.3.1.8 Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who have been initiated on statin therapy when:

- serum total or LDL-C concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.10) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11) and
- consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin.

1.3.1.10 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment in accordance with national guidance on the management of cardiovascular disease for the relevant populations.

1.3.1.11 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy should be defined as the presence of clinically significant adverse effects from statin therapy



that are considered to represent an unacceptable risk to the patient or that may result in compliance with therapy being compromised. Adverse effects include evidence of new-onset muscle pain (often associated with levels of muscle enzymes in the blood indicative of muscle damage), significant gastrointestinal disturbance or alterations of liver function tests.

1.3.1.15 Adults with FH with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid, or a fibrate to reduce their LDL-C concentration.

1.3.1.16 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH.

1.3.1.17 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate or nicotinic acid to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together.

1.3.1.18 Adults with FH who are prescribed nicotinic acid should be offered advice on strategies that reduce flushing. Such advice should include taking low initial doses with meals and/or aspirin 30 minutes before the first daily dose.

#### Children and young people

1.3.1.20 Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH should usually be considered by the age of 10 years. The decision to defer or offer lipid-modifying drug therapy for a child or young person should take into account:

- their age
- the age of onset of coronary heart disease within the family, and
- the presence of other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration.

1.3.1.22 When the decision to initiate lipid-modifying drug therapy has been made in children and young people, statins should be the initial treatment. Healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should choose a statin that is licensed for use in the appropriate age group.

1.3.1.23 Statin therapy for children and young people with FH should usually be prescribed at the doses specified in the 'British national formulary (BNF) for children'.

1.3.1.24 In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering:

- a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, and/or
- more than one lipid-modifying drug therapy, and/or
- lipid-modifying drug therapy before the age of 10 years.

1.3.1.25 In children and young people with homozygous FH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis (see section 1.3.3).

1.3.1.26 In children and young people with FH who are intolerant of statins, healthcare professionals should consider offering other lipid-modifying drug therapies capable of reducing LDL-C concentration (such as bile acid sequestrants [resins], fibrates or

ezetimibe).

Adults and children/young people

1.3.1.29 Healthcare professionals should consider offering fat-soluble vitamin (vitamins A, D and K) and folic acid supplementation for adults or children/young people with FH who are receiving long-term treatment with bile acid sequestrants (resins).

1.3.1.31 When the decision has been made to offer adults or children/young people with FH treatment with a statin, baseline liver and muscle enzymes (including transaminases and creatine kinase, respectively) should be measured before initiation of therapy. However, people with raised liver or muscle enzymes should not routinely be excluded from statin therapy.

**1.3.3 Specialist treatment**

LDL-lowering apheresis

1.3.3.1 Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with homozygous FH (see recommendations 1.1.5 and 1.1.16). The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease.

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. 2013 [13]</b>          AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia</p> <p>Anm FB Med: AMG 145 = Evolocumab</p>	<p>Target Group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary hyperlipidaemia: heterozygous familial (He-FH) and non-familial forms – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Mixed dyslipidaemia – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Primary homozygous familial hypercholesterolaemia (Ho-FH) – as adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins or LDL apheresis).</li> </ul> <p><b>EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS</b></p> <p>Guidelines recommend that patients with primary hyperlipidaemia should undergo a formal risk assessment (such as the Framingham risk equation) to ascertain their risk of developing CVD. This incorporates factors such as the patient's age, sex, systolic blood pressure, TC, HDL-C, smoking status, and left ventricular hypertrophy. For those patients judged to be at high risk, the first step is to instigate lifestyle changes including dietary modification, smoking cessation, and exercise if possible. Drug therapy, may be considered where this is ineffective, or in patients with FH.</p> <p>Current pharmacological treatment options for hyperlipidaemia in the primary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statin therapy – statins licensed for use in the UK include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Simvastatin</li> <li>○ Pravastatin</li> <li>○ Fluvastatin</li> <li>○ Atorvastatin</li> <li>○ Rosuvastatin</li> </ul> </li> <li>• Ezetimibe – if the patient has contraindications or is intolerant to statins. May be used in combination with statins if serum total LDL-C concentration is not appropriately controlled.</li> </ul> <p>Current treatment options for hyperlipidaemia in the secondary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins.</li> <li>• Nicotinic acid with an anti-flushing agent such as laropirant, in combination with a statin or as monotherapy.</li> <li>• Fibrates and anion exchange resins – for severe isolated hypertriglyceridaemia (TG &gt;10 mmol/L) but where this co-exists with hypercholesterolaemia (i.e. in mixed hyperlipidaemia), LDL-reduction remains the priority and thus statins tend to remain first-line. May be considered for secondary prevention in people with CVD who are unable to tolerate statins or in FH in combination with a statin.</li> <li>• Specialist treatment for Ho-FH, and in exceptional cases, for He-FH.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LDL lowering apheresis may be given in the event of an inadequate response to lipid modifying drug therapy.</li> <li>○ Liver transplantation after lipid modifying drug therapy and LDL apheresis.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>IMPACT – SPECULATIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduced LDL-C levels and dyslipidaemia resulting in decreased risk of CVD</li> <li>• need for SC injections. Training required for patients and staff. Some patients may be unable to self-administer (expert clinical opinion)</li> </ul>
<p><b>AkdÄ. 2012 [14]</b>          Arzneiverordnung in der Praxis (AVP):          Fettstoffwechsel-</p>	<p><b>Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen</b></p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Indikation zur lipidsenkenden Therapie besteht bei klinischen Komplikationen (familiäre Hypercholesterinämie, vor allem in homozygoter Merkmalsform)</li> </ul>

<p>störungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wegen Risiken einer hochwirksamen Langzeittherapie im Kindesalter wird Indikation zur medikamentösen Behandlung in der Regel erst ab dem zehnten Lebensjahr gestellt (bei Mädchen üblicherweise nach der Menarche), wenn vorangehende fettreduzierte Diät (sechs bis zwölf Monate) nicht erfolgreich war</li> <li><b>Statine</b> auch bei Kindern als Mittel der ersten Wahl</li> <li>aus Erwachsenenstudien bekanntes Nebenwirkungsprofil, insbesondere kein Hinweis für nachteilige Wirkungen auf die körperliche Entwicklung</li> <li>erhebliche Unsicherheit bei pädiatrischer Anwendung bezüglich Langzeitsicherheit, wenige Zulassungsstudien mit relativ geringer Anzahl pädiatrischer Patienten bei begrenzter Studiendauer (maximal zwei Jahre) nicht hinreichend aussagekräftig</li> <li>zuerst alle möglichen nichtpharmakologischen Maßnahmen ausschöpfen</li> </ul> <p><u>Familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sehr hohes kardiovaskuläres Risiko erfordert per se Indikationsstellung zur lipidsenkenden Behandlung</li> <li>plazebokontrollierte klinische Studien kaum zu rechtfertigen – liegen nicht vor</li> <li>Aussagekraft von klinischen Studien zum Vergleich verschiedener Lipidsenker bei heterozygoter FH beschränkt wegen Surrogatparametern wie die Intima-Media-Dicke</li> <li>Hinweise aus Kohortenstudien unsicher</li> <li>Behandlung der FH begründet sich vor allem aus Extrapolation der Ergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien zur polygenen Hypercholesterinämie</li> <li>nach Leitlinie von NICE zur FH Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration von über 50 % gegenüber Ausgangswert empfohlen</li> <li>Therapeutika der ersten Wahl: Statine in hoher Dosierung,</li> <li>bei nicht ausreichender Wirkung kombiniert mit weiteren Lipidsenkern</li> <li>Lipidapherese für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hypercholesterinämien wie z. B. die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) und sonstige therapieresistente heterozygote Manifestationen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko</li> </ul>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 [15]</b> Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia.</p>	<p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.</p> <p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy.</p> <p>Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.5) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy</li> <li>consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin</li> </ul>

### Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 17.02.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw
5	#1 or #2
6	#3 or #4
7	#6 and #5
8	#7 from 2010-2015

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia/drug therapy"
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	((((((((((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract] OR decrease[Title/Abstract] OR lower[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]))
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
8	#6 OR #7
9	(#8) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])



## Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung\\_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Lomitapid vom 5. Juni 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht A10-02). Köln (GER): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90). [https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL\\_2014-07-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18\\_35a\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_BAnz.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib. Berlin (Ger): G-BA 2009; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_ZD.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
8. Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015; .
9. Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, Hu MS, Lin J, Fang DZ. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig 2014; 34 (9): 599-608.
10. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, Hou R, Qin Y. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): 1296-301.
11. Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.
12. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management

of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London (UK): National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>, Zugriff am 17.02.2015.

13. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia. Birmingham (UK): NIHR HSC 2013; [www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145\\_Mar13.pdf](http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145_Mar13.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). AVP: Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis: Fettstoffwechselstörungen, 3 Auflage 2012; Band 39 (Sonderheft 1): - (Therapieempfehlungen). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypercholesterolaemia - ezetimibe: review decision - November 2010. Review of NICE Technology Appraisal Guidance No 132; Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (TA132). London (UK): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta132/documents/ta132-hypercholesterolaemia-ezetimibe-review-update-august-2011>, Zugriff am 17.02.2015.



## Anhang:

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies  High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Abbildung 1: aus DeMott K, et al. 2008