



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-277-z Alirocumab**

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

### Alirocumab

#### Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren

#### 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

#### Ezetimib:

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

#### Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV

Für Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt folgender Beschluss vor:

- Evolocumab vom 16. Juni 2022

#### Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III

35. Lipidsenker  
35a. Evolocumab  
35b. Alirocumab

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:	
Alirocumab C10AX14 Praluent®	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u>                      Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, und <b>bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li> <li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li> </ul>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:</b>	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u>                      Behandlung von <b>primärer Hypercholesterinämie</b> oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u>                      Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u>                      Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u></p>

	<p><i>Für Kinder (8 – 13 Jahre) werden 10 – 20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14 – 18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10 – 40 mg pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1). [...]</i></p> <p><u><i>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: <b>Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</b></i></u> <i>Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. [...] Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen. [...]</i> <i>Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.</i></p> <p>(FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie</b>, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig 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><u><i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></i></u> <i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p><u><i>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie <b>bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren</b></i></u> <i>[...] In eine zweite offene, einarmige Studie wurden 271 Jungen und Mädchen mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 6 bis 15 Jahren aufgenommen und bis zu 3 Jahre lang mit Atorvastatin behandelt. Für eine Aufnahme in die Studie musste eine bestätigte HeFH und ein Baseline-LDL-C-Wert <math>\geq 4</math> mmol/l (ca. 152 mg/dl) vorliegen. An der Studie nahmen 139 Kinder mit Tanner-Entwicklungsstadium 1 teil (im Allgemeinen im Alter von 6 bis 10</i></p>

Jahren). Bei Kindern unter 10 Jahren betrug die Initialdosis Atorvastatin (einmal täglich) 5 mg als Kautablette. Kinder ab 10 Jahren erhielten eine Initialdosis von 10 mg Atorvastatin (einmal täglich).

Bei allen Kindern konnte die Dosis erhöht werden, um einen LDL-C-Zielwert von  $< 3,35$  mmol/l zu erreichen.[...]. Der mittlere (+/- SD) Baseline-LDL-C-Wert lag bei 6,12 (1,26) mmol/l, d. h. ca. 233 (48) mg/dl. [...]. Die Daten zeigten keinen Hinweis auf eine Auswirkung des Arzneimittels auf die Parameter für Wachstum und Entwicklung (d. h. Größe, Gewicht, BMI, Tanner-Stadium, Prüferbeurteilung von Reife und Entwicklung insgesamt) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH, die im Rahmen der 3-jährigen Studie mit Atorvastatin behandelt wurden. Es wurden keine prüferbeurteilten Arzneimittelwirkungen auf Größe, Gewicht oder BMI nach Alter oder Geschlecht pro Termin festgestellt.

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren**

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...], die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. [...] In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. [...]

Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall des LDL-C führte.

In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. [...]. Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt.

Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor. [...]

(FI Atorvastatin Hennig® 2023-03)

Fluvastatin  
C10AA04  
generisch

**Dyslipidämie**

Behandlung von Erwachsenen mit **primärer Hypercholesterinämie** oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.

**Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit**

Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

Vor Beginn einer Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen **ab 9 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 20 mg Fluvastatin. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 6 Wochen erfolgen.[...] Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg Fluvastatin entweder durch Gabe von 40 mg zweimal täglich oder als Fluvastatin 80 mg Retardtablette einmal täglich. Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure,

*Colestyramin oder Fibraten wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

**Kinder und Jugendliche**

**Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

*Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht [...]. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [...]. Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von **9-16 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin [...].*

*In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren [...] aufgenommen. [...]*

*In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen [...] [...]*

*In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin [...] die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. [...]. In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkte [...] Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. [...] [...]*

(FI Fluvastatin ratiopharm® 2021-11)

Rosuvastatin  
C10AA07  
Rosuvastatin  
Crestor®

**Behandlung von Hypercholesterinämie**

Erwachsene, **Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren** mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter 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**

Erwachsene, **Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren** mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

**Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse**

Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*[...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften**

**Kinder und Jugendliche**

*Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort.*

*Es wurde eine statistisch signifikante ( $p = 0,005$ ) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), nonHDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) und ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. [...]*

(FI Rosuvastatin Crestor® 2023-07)

Simvastatin  
C10AA01  
generisch

**Hypercholesterinämie**

Zur Behandlung der primären oder gemischten 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 (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-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 (siehe Abschnitt 5.1).

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen; Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren**) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis [...]. Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. [...] Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren** wurden in einer kontrollierten klinischen Studie [...] untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Plazebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung [...] beobachtet. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. [...]*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten [...] im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren** [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Plazebo. [...] Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Plazebo.*

*Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. [...] Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin [...] führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDLCholesterinwertes um 36,8 % (Plazebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Plazebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Plazebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Plazebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.*

(FI Simva-Hennig® 2023-02)

Pitavastatin  
C10AA08  
LIVAZO

Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren** 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.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:

*Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. [...] Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg.  
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitavastatin STADA bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie [...] 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden [...]. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo. In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. [...] Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. [...] Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). [...]. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken. [...]*

*Der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Pitavastatin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren und bei der Behandlung von Kindern aller Altersklassen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gewährt.*

(FI Livazo 2023-02)

Lovastatin  
C10AA02  
Lovastatin  
ratiopharm®

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.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.*

	<p><b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></b></p> <p><b><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u></b></p> <p><i>Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie ist die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten keine funktionierenden LDL-Rezeptoren besitzen. Unter Lovastatin kommt es bei diesen homozygoten Patienten allem Anschein nach mit höherer Wahrscheinlichkeit als sonst zu einem Anstieg der Serumtransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><b><u>Kinder und Jugendliche</u></b></p> <p><i>In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</i></p> <p><b><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></b></p> <p><i>In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant. Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter <b>zwischen 10 und 17 Jahren</b>, [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyzeridwerte um 22,7 % signifikant. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.</i></p> <p>(FI Lovastatin ratiopharm® 2023-03)</p>
<b>Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)</b>	
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	<p>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-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</p> <p>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.</p> <p>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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b></p>

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 und 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen [...] **im Alter von 10 – 17 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LCL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe [...]. Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe.*

*Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren- Komplexbildnern verglichen.*

*Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.*

(FI Cholestagel® 2021-01)

Colestyramin  
C10AC01  
Generisch

- Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel **bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie** zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.
- Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins **bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie** angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.  
[...]

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Für Kinder **wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet** [...]. Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.*

(FI Colestyramin-ratiopharm® 2021-02)

**Andere Lipidsenker**

Ezetimib  
C10AX09  
Ezetrol®

### Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-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.

### Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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.

### Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

*Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.*

*Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden [...] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Wenn EZETROL zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten. [...]*

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten **im Alter von 6 bis 10 Jahren** mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...].*

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].*

*[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

### Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

*[...].*

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder EZETROL 10 mg oder Placebo. Nach 12 Wochen führte EZETROL im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (– 21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (– 28 % vs – 1 %), Apo-B (– 22 % vs – 1 %) und non-HDL-Cholesterin (– 26 % vs 0 %). [...]*

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

(FI Ezetrol® 2021-01)

Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	<p><u>Hypercholesterinämie</u></p> <p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (<b>heterozygoter familiärer</b> und nicht familiärer) <b>Hypercholesterinämie</b> 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><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u></p> <p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u></p> <p>Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.</p> <p>Jugendliche ab 10 Jahren: [...] Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (<b>im Alter von 10 bis 17 Jahren</b>) ist begrenzt. [...] Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend [...]</p> <p>Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.</p>
---	--

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].*

*[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

(FI Inegy® 2023-07)

Ezetimib/  
Atorvastatin  
C10BA05  
Atozet®

**Hypercholesterinämie**

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:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

**Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)**

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.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atozet bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.*

Pharmakodynamische Eigenschaften:

*[...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atozet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).*

(FI Atozet® 2023-07)

**PCSK9-Inhibitoren**

Evolocumab  
C10AX13  
Repatha

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und **bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

(FI Repatha, 2023-03)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-277z (Alirocumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30. November 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen.....	18

## Abkürzungsverzeichnis

ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hefh	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
Hofh	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Alter von  $\geq 8$  bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *heterozygote familiäre Hypercholesterinämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.08.2023, die Handsuche am 01.11.2023 durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1379 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Vuorio A et al., 2019 [2].**

Update von 2017

Statins for children with familial hypercholesterolemia

+ Anagnostis P. et al., 2020 [1]

#### **Fragestellung**

#### **Methodik**

##### Population:

- Children and adolescents aged up to 18 years of age (at start of study) with clinical diagnosis of heterozygous FH based on genetic testing or clinical criteria (the level of serum total cholesterol is higher than the age-adjusted normal upper limit and at least one parent has been diagnosed with hypercholesterolemia).

##### Intervention:

- Active treatment with a statin (e.g. lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin)

##### Komparator:

- another statin, or with placebo, or with other lipid-lowering agents (fibric acids, resins), or with diet alone or with no treatment

##### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - 1. Change in carotid intima-media thickness
  - 2. Change in serum LDL cholesterol level
  - 3. Change in measures of growth and maturation, e.g. age of onset of puberty
- Secondary outcomes
  - 1. Liver dysfunction: change in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels
  - 2. Myopathy: change in serum creatine kinase (CK) levels
  - 3. Rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis
  - 4. Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the brachial artery)
  - 5. Change in serum total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride (TG) level
  - 6. Quality of life
  - 7. Compliance to study medication
  - 8. Other adverse events which may be associated with statins

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated with each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE
- Date of most recent search: 04 November 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine randomized placebo-controlled studies were included (N=1177)

Charakteristika der Population/Studien:

- In the most recent study either documented genetic eKect or LDL-C  $\geq 160$  mg/dL or LDL-C > 130 mg/dL and male, early CVD in family, HDL-C < 45 mg/dL, TG > 150 mg/dL, lipoprotein(a) > 75 nmol/L, type 2 diabetes mellitus diagnosed and blood pressure > 95th percentile for age and height were required (Braaskamp 2015a).
- The age of the study participants ranged from 6 years to 18 years; 51% were males. The mean (SD) baseline LDL cholesterol in the study groups varied from 5.28 (1.08) mmol/L (de Jongh 2002a) to 6.48 (0.98) mmol/L (Stein 1999).

Qualität der Studien:

	Wiegman 2004	Stein 1999	McCrindle 2003	Knipscheer 1996	de Jongh 2002a	Couture 1998	Clauss 2005	Braaskamp 2015a	Amis 2010	
Random sequence generation (selection bias)	+	?	?	?	?	?	+	?	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
Blinding (performance bias and detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	?	+	?	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	

Studienergebnisse:

- Change in serum LDL cholesterol level
  - Five studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative reductions was -24.59% (95% CI -30.11 to -19.08) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a) at six months (four studies) it was -34.97% (95% CI -37.51 to -32.44) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) at one year (two studies) it was -26.94% (95% CI -31.64 to -22.23) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
  - The studies can be considered clinically comparable even though the results showed statistical heterogeneity. This heterogeneity was present at six months (IQ = 86%) and at one year (IQ = 81%), but not at one month. The heterogeneity is most likely

due to multiple factors such as variation in statin type, statin dosage and duration of study

- Change in measures of growth and maturation
  - Three studies (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Wiegman 2004). The effect of statins on puberty was measured by the change in Tanner stage.
  - The pooled estimate of the RR at six months (two studies) was -0.99 (95% CI -0.66 to 1.50) (de Jongh 2002a; McCrindle 2003), at one year (one study) 0.89 (95% CI 0.51 to 1.54) (de Jongh 2002a) and at two years (one study) 0.95 (95% CI 0.77 to 1.18) (low-quality evidence)
- Change in serum total cholesterol levels
  - Five studies (Stein 1989; Knipscheer 1996; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported mean relative reductions of serum total cholesterol levels but not the SDs (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative reductions was -18.31% (95% CI -22.55 to -14.06) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (four studies) -24.28% (95% CI -26.09 to -22.47) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (two studies) -27.60% (95% CI -30.64 to -24.57) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
- Change in serum HDL cholesterol levels
  - Five studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported HDL cholesterol levels using the relative difference between the mean HDL values in the beginning and at the end of the study (Avis 2010) and one study reported mean percentage change in HDL cholesterol without SD (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative change was 3.00% (95% CI -2.47 to 8.47) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (four studies) 4.18% (95% CI 1.54 to 6.82) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (two studies) 2.56% (95% CI -1.17 to 6.29) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
- Change in serum TG levels
  - Four studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported TG levels using the relative difference between the mean TG values in the beginning and at the end of the study (Avis 2010) and one study reported mean percentage change without the SD (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative change was 10.31% (95% CI -5.11 to 25.74) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (three studies) -9.34% (95% CI -18.90 to 0.22) (Stein 1999; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (one study) 0.00% (95% CI -18.09 to 18.09) (Stein 1999)
- Adverse events
  - Six studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005; Avis 2010).
  - At one month (two studies) the estimate of the RR was 0.86 (95% CI 0.65 to 1.13) (Knipscheer 1996; Avis 2010) at six months (three studies) 1.02 (95% CI 0.82 to 1.27) (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005), at one year (two studies) 1.01 (95% CI 0.81 to 1.26) (moderate-quality evidence) (Stein 1999; de Jongh 2002a).

## Referenzen

Avis 2010 {published data only}

AvisHJ, HuttenBA, GagnéC, LangsletG, McCrindleBW, WiegmanA, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Cardiology* 2010;55(11):1121-6.

Braaskamp 2015a {published data only}

BraaskampMJ, StefanuttiC, LangsletG, DrogariE, WiegmannA, HounslowN, et al. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *Journal of Pediatrics* 2015;167(2):338-43.

Clauss 2005 {published data only}

ClaussSB, HolmesKW, HopkinsP, SteinE, ChoM, TateA, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116(3):682-8.

Couture 1998 {published data only}

CoutureP, BrunLD, SzotsF, LelièvreM, GaudetD, DesprésJP, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadian with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1998;18(6):1007-12.

de Jongh 2002a {published data only}

DeJonghS, StalenhoefAF, TuohyMB, MercuriM, BakkerHD, KasteleinJJ. Efficacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: rationale, design, and baseline characteristics. *Clinical Biochemistry and Metabolism* 2003;11(32):157-62.

deJonghS, LilienMR, op't RoodtJ, StroesES, BakkerHD, KasteleinJJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2117-21. []

\*deJonghS, OseL, SzamosiT, GagnéC, LambertM, ScottR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106(17):2231-7.

deJonghS, StalenhoefAF, TuohyMB, MercuriM, BakkerHD, KasteleinJJ. Efficacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia. *Clinical Drug Investigation* 2002;22(8):533-40.

Knipscheer 1996 {published data only}

KnipscheerHC, BoelenCC, KasteleinJJ, vanDiermenDE, GroenemeijerBE, van denEndeA, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Research* 1996;39(5):867-71.

McCrindle 2003 {published data only}

McCrindleBW, OseL, MaraisAD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with a familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):74-80.

Stein 1999 {published data only}

SteinEA, IllingworthDR, Kwiterovich Jr.PO, LiacourasCA, SiimesMA, JacobsonMS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *JAMA* 1999;281(2):137-44.

Wiegman 2004 {published data only}

WiegmanA, HuttenBA, deGrootE, RodenburgJ, BakkerHD, BüllerHR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2004;292(3):331-7.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Statin treatment is an effective lipid-lowering therapy in children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH). No safety issues were identified in the short term up to two years. Since statin treatment in children with FH is not acutely or subacutely a life-saving treatment, it would be difficult to accept any clinically significant adverse events in this patient group. This treatment should be combined with regular pediatric follow-up and parents informed about potential side-effects and interaction with concomitant medication.

## 3.2 Systematische Reviews

Siehe Abschnitt zu Cochrane Reviews.

## 3.3 Leitlinien

**Watts GF et al.,2023 [3].**

*International Atherosclerosis Society*

International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia

### Zielsetzung/Fragestellung

This evidence-informed guidance article provides a systematic compendium of clinical recommendations, informed by best contemporary evidence, for the detection and management of patients with FH. These recommendations are supplemented with general and specific implementation strategies to optimize the deployment in models of care

### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen, wird jedoch auf Grund fehlender höherwertiger Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Patientenbeteiligung unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; keine Beschreibung des Umgangs mit Interessenskonflikten
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; Suche beschrieben, Umfang und Systematik nicht eindeutig dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt; Evidenztabelle jedoch nicht beigelegt
- Überprüfung der Aktualität unklar.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (to January 2023)

### LoE

- Leitlinienbewertung gemäß AGREE II

Levels of Evidence <sup>‡</sup>	
Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect <i>Bases: Randomised-controlled trials/meta-analyses/systematic reviews/good quality diagnostic studies</i>	High = A
Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate <i>Bases: Good quality clinical or observational studies</i>	Moderate = B
Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate <i>Bases: Expert opinion based on clinical experience or argument from first principles</i>	Low = C

## GoR

Classes of Recommendations <sup>†</sup>	
Strong recommendation: There is high certainty based on the evidence that the net benefit is substantial <i>Wording: should be performed; can be trusted to guide practice</i>	Strong = 1
Moderate recommendation: There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or there is high certainty that the net benefit is moderate <i>Wording: should be considered; can be trusted to guide practice in most situations</i>	Moderate = 2
Weak recommendation: There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit <i>Wording: may be considered; can be trusted to guide practice, but care should be taken in its application</i>	Weak = 3

<sup>†</sup>This system was based on the American Heart Association/American College of Cardiology<sup>9</sup> and the National Lipid Association<sup>8</sup> cholesterol guidelines.

<sup>‡</sup>This system was based on the American Heart Association/American College of Cardiology<sup>9</sup> and the National Lipid Association<sup>8</sup> cholesterol guidelines, and adapted from the original GRADE system of evidence rating<sup>7</sup>

## Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie wurde auf Grundlage bereits publizierter Leitlinien erstellt.

## Management of children and adolescents

1. At diagnosis, all patients should be offered counselling on following a heart-healthy, low saturated fat (<10% of total calories), high fibre diet and correcting all other behavioural risk factors for ASCVD, particularly smoking, lack of exercise, obesity and psychological stress

### **Class 1 Level B**

2. Pharmacological treatment should be offered at age 8–10 years with a LDL-cholesterol concentration >4.9 mmol/l (>190 mg/dl), recorded on two occasions with a fasting lipid profile **Class 1 Level B**

3. Pharmacological treatment should be considered for those aged 8–10 years with a LDL-cholesterol concentration >4.0 mmol/l (>160 mg/dl), recorded on two occasions with a fasting lipid profile, in the presence of multiple ASCVD risk factors or family history of premature ASCVD **Class 2 Level B**

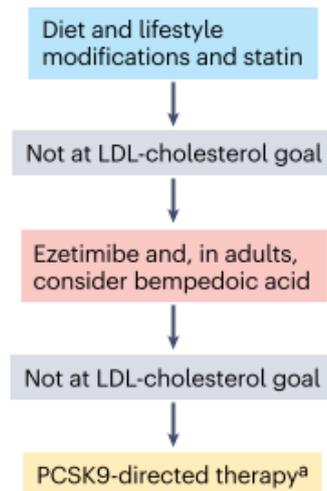
4. Initiation of pharmacological treatment at age <8 years may also be considered with a LDL-cholesterol concentration >4.9 mmol/l (>190 mg/dl), recorded on two occasions **Class 3 Level B**

7. To achieve LDL-cholesterol treatment goals, the initial medication of choice should be a statin approved in the relevant country (or jurisdiction) for use in paediatric patients

### **Class 1 Level A**

8. Other medications that should be considered, in addition to the maximal tolerated and safe dose of a statin, are ezetimibe and bile acid sequestrants **Class 2 Level B**

9. Use of a PCSK9 inhibitor may be considered according to clinical indications and regulatory approvals, with the caveat of limited evidence of long-term safety in children and adolescents **Class 3 Level B**



**Fig. 2 | Treatment algorithm for patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia.** PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

<sup>a</sup>May be considered in children and adolescents with additional risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, noting limited long-term safety data.

### Referenzen zu den Empfehlungen

- 4 Gidding, S. S. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia - A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132, 2167-2192 (2015).
- 5 Watts, G. F. et al. Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 171, 309-325 (2014).
- 6 Watts, G. F. et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ* 30, 324-349, doi:https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.943 (2021).
- 35 Safarova, M. S., Liu, H. & Kullo, I. J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: the SEARCH study. *J. Clin. Lipidol.* 10, 1230-1239 (2016).
- 77 Wiegman, A. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.* 36, 2425-2437 (2015).
- 95 de Ferranti, S. D. et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 139, e603-e634, doi:10.1161/cir.0000000000000618 (2019)
- 107 Ramaswami, U. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia - HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis* 290, 1-8 (2019)
- 118 Falkner, B. & Gidding, S. Life-Course Implications of Pediatric Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Can. J. Cardiol.* 37, 766-775, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.001 (2021).
- 119 Khoury, M. et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Can. J. Cardiol.* 38, 1168-1179, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.002 (2022)
- 149 Harada-Shiba, M. et al. Guidance for pediatric familial hypercholesterolemia 2017. *J. Atheroscler. Thromb.* 25, 539-553, doi:https://doi.org/10.5551/jat.CR002 (2018)
- 185 Horton, A. E. et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. *J. Paediatr. Child Health* 58, 1297-1312, doi:https://doi.org/10.1111/jpc.16096 (2022).
- 350 Ference, B. A. et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2631-2639 (2012).
- 351 Driver, S. L. et al. Fasting or nonfasting lipid measurements: it depends on the question. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 1227-1234 (2016).
- 354 Vuorio, A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 11. Art. No.: CD006401., doi:10.1002/14651858.CD006401.pub5 (2019).
- 355 Anagnostis, P. et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 69, 249-261 (2020).

- 356 Mamann, N. et al. Intermediate-Term Efficacy and Tolerance of Statins in Children. *J. Pediatr.* 210, 161-165, doi:10.1016/j.jpeds.2019.03.032 (2019).
- 357 Benekos, T., Kosmeri, C., Vlahos, A. & Milionis, H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 33, 533-538, doi:10.1515/jpem2019-0250 (2020).
- 358 Desai, N. K. et al. Hepatotoxicity of statins as determined by serum alanine aminotransferase in a pediatric cohort with dyslipidemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 68, 175 (2019).
- 359 Johnson, P. K. et al. Statin-associated myopathy in a pediatric preventive cardiology practice. *The Journal of pediatrics* 185, 94-98. e91 (2017).
- 360 Joyce, N. R., Zachariah, J. P., Eaton, C. B., Trivedi, A. N. & Wellenius, G. A. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Academic Pediatrics* 17, 515-522, doi:https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.02.006 (2017).
- 361 Kavey, R.-E. W. et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open* 2, 473-482, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.002 (2020).
- 362 Stein, E. A. et al. Colesevelam Hydrochloride: Efficacy and Safety in Pediatric Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 156, 231-236.e233 (2010).
- 363 Kusters, D. M. et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 166, 1377-1384.e1373 (2015).
- 364 Santos, R. D. et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 383, 1317-1327, doi:10.1056/NEJMoa2019910 (2020).
- 365 Daniels, S. et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J. Clin. Lipidol.* 14, 322-330.e325, doi:https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.03.001 (2020).
- 366 Santos, R. D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10, 732-740 (2022).
- 367 Gaudet, D. et al. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 16, 676-684, doi:https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.005 (2022)

## Hintergrund

Primary evidence supporting the treatment of HeFH in children derives from clinical trials of statins, ezetimibe, colesevelam and PCSK9 inhibitors, with end points related to reductions in LDL-cholesterol concentration and to safety. Systematic reviews, registry data and cohort studies have confirmed the efficacy, tolerability and safety of statins for lowering LDL-cholesterol levels (32% mean reduction in LDL-cholesterol concentration in children with HeFH receiving statin therapy between baseline and up to 48 weeks of treatment compared with placebo<sup>179</sup> statins<sup>179–186</sup> in carotid intima-media thickness<sup>146</sup>), with increased efficacy for higher doses of more potent. Trials of statins as first-line therapy also show improve. The efficacy in lowering LDL-cholesterol concentrations has also been reported for colesevelam (12% mean reduction)<sup>187</sup>, ezetimibe (27% mean reduction)<sup>1</sup> and PCSK9 inhibitors (44% mean reduction)<sup>189–191</sup>.

A systematic review of unbiased studies showed a small but significant effect of diet in lowering LDLcholesterol levels<sup>192</sup>. There are new recommendations on how best to change lifestyle-related behaviour to reduce the risk of ASCVD in children<sup>104,193</sup>. Poor adherence to treatment<sup>194</sup> treatment among paediatric specialists<sup>195</sup> and other barriers<sup>196</sup>. A family history of ASCVD and past personal experiences, inertia to initiation of need to be addressed. Genetic testing may increase the use of statins in children<sup>197</sup> can influence treatment preferences in adolescents and young adults<sup>198</sup>

A landmark study of patients with HeFH and statin therapy beginning in youth, with follow up to age 40 years, showed substantially lower rates of ASCVD and death compared with their affected parents (1% versus 26% for ASCVD; 0% versus 7% for mortality); the achieved mean LDL-cholesterol concentration was 4.16 mmol/l (161 mg/dl), and the long-term safety of treatment was confirmed<sup>41</sup>. Carotid intima-media thickness in those treated with statins was similar to that in unaffected siblings, with evidence of a dose-response effect<sup>41</sup>. Longer term observational studies (over 3–9 years), combined with clinical experience, also suggest minimal adverse effects of statins, without evidence of muscle injury, liver dysfunction or incident diabetes<sup>181–186</sup>

41. Luirink, I. et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolaemia. *N. Engl. J. Med.* 381, 1547–1556 (2019).

179. Vuorio, A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD006401 (2019).

180. Anagnostis, P. et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 69, 249–261 (2020).

181. Mamann, N. et al. Intermediate-term efficacy and tolerance of statins in children. *J. Pediatr.* 210, 161–165 (2019).
182. Benekos, T., Kosmeri, C., Vlahos, A. & Milionis, H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 33, 533–538 (2020).
183. Desai, N. K. et al. Hepatotoxicity of statins as determined by serum alanine aminotransferase in a pediatric cohort with dyslipidemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 68, 175 (2019).
184. Johnson, P. K. et al. Statin-associated myopathy in a pediatric preventive cardiology practice. *J. Pediatr.* 185, 94–98.e1 (2017).
185. Joyce, N. R., Zachariah, J. P., Eaton, C. B., Trivedi, A. N. & Wellenius, G. A. Statin use and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Acad. Pediatr.* 17, 515–522 (2017).
186. Kavey, R.-E. W. et al. Effectiveness and safety of statin therapy in children: a real-world clinical practice experience. *CJC Open* 2, 473–482 (2020).
187. Stein, E. A. et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 156, 231–236.e1–3 (2010).
188. Kusters, D. M. et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 166, 1377–1384.e1–3 (2015).
189. Santos, R. D. et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 383, 1317–1327 (2020).
190. Daniels, S. et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study. *J. Clin. Lipidol.* 14, 322–330.e5 (2020).
191. Santos, R. D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10, 732–740 (2022).

### Clinical recommendations on the treatment of familial hypercholesterolaemia by lipoprotein apheresis

*Anmerkung zur LL: Empfehlungen umfassen z.T. erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten zusammen*

5. All diet and drug therapy to lower LDL-cholesterol concentrations should be continued during treatment with lipoprotein apheresis, and comprehensive psychosocial support should be offered to all patients receiving lipoprotein apheresis **Class 1 Level A**

7. Angiotensin-converting enzyme inhibitors should not be used in patients undergoing lipoprotein apheresis based on apolipoprotein B adsorption, and angiotensin-receptor blocking agents should be substituted **Class 1 Level A**

12. Adjunctive therapy with a PCSK9 inhibitor, either evolocumab or alirocumab, should be attempted in all patients with FH before starting or while receiving lipoprotein apheresis. These therapies will be effective mainly in patients with HeFH and often may replace lipoprotein apheresis. Injected therapeutic agents should be administered soon after, but not immediately before, a lipoprotein apheresis procedure **Class 1 Level B**

However, its use in other forms of severe hyperlipidaemia, such as statin-refractory HeFH, is diminishing because of the efficacy of PCSK9 inhibitors<sup>223,268</sup>

However, lipoprotein apheresis will continue to be the last resort in patients ineligible for, refractory to or intolerant of cholesterol-lowering drugs<sup>27</sup>

27. Nieuwlaat, R., Schwalm, J.-D., Khatib, R. & Yusuf, S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 34, 1262–1269 (2013).

223. Kawashiri, M.-a et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawn from regular apheresis. *Atherosclerosis* 265, 225–230 (2017).

268. Baum, S. J. et al. Effect of evolocumab on lipoprotein apheresis requirement and lipid levels: results of the randomized, controlled, open-label DE LAVAL study. *J. Clin. Lipidol.* 13, 901–909 (2019).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 07.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh hypercholesterolemia]
2	[mh cholesterol/BL]
3	(hypercholesterolemi* OR hypercholesteremi* OR hypercholesterolaemi* OR hypercholaesteremi* OR cholesterolaemi* OR cholesterolemi* OR dyscholesterolaemi* OR dyscholesterolemi*):ti,ab,kw
4	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND cholesterol):ti OR (lipid* AND lowering):ti
5	[mh "hyperlipoproteinemia type II"] OR [mh "hyperlipoproteinemia type III"]
6	[mh "lipoproteins, ldl"/BL]
7	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND (LDL OR (low-density NEXT lipoprotein*) OR (beta NEXT lipoprotein*))) OR dysbetalipoproteinemi* OR dysbetalipoproteinaemi* OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi*):ti
8	((hyperlipoproteinemia OR hyperlipoproteinaemia) AND ("type 2" OR "type 2a" OR "type 2b" OR "type IIa" OR "type IIb" OR "type II" OR "familial combined" OR "type 3" OR "type III" OR broad-beta)):ti,ab,kw
9	(hyperbetalipoproteinemia* OR hyperbetalipoproteinaemia* OR hyper-beta-lipoproteinemia* OR hyper-beta-lipoproteinaemia* OR dysbetalipoproteinemia* OR dysbetalipoproteinaemia* OR "broad beta disease"):ti,ab,kw
10	((lipoproteinemia* OR lipoproteinaemia*) AND hyper-low-density):ti,ab,kw
11	("apolipoprotein b-100" AND familial AND defective):ti,ab,kw
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #9 OR #10 OR #11
13	[mh ^dyslipidemias] OR [mh hyperlipidemias]
14	(dyslipidemi* OR dyslipidaemi* OR dyslipoproteinemia* OR dyslipoproteinaemia*):ti,ab,kw
15	[mh triglycerides/BL]
16	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND triglyceride*) OR hypertriglyceridemia* OR hypertriglyceridaemi*):ti
17	[mh "lipoproteins, hdl"/BL]
18	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND (HDL OR high-density lipoprotein*)) OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi*):ti
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#12 OR #19
21	#20 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Aug 2023

## Systematic Reviews in PubMed am 07.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[mh]
2	cholesterol/blood[mh]
3	(hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteraemi*[tiab] OR cholesterolaemi*[tiab] OR cholesterolemi*[tiab] OR dyscholesterolaemi*[tiab] OR dyscholesterolemi*[tiab])
4	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND cholesterol[ti]) OR (lipid*[ti] AND lowering[ti])
5	hyperlipoproteinemia type II[mh] OR hyperlipoproteinemia type III[mh]
6	lipoproteins, ldl/blood[mh]
7	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])) OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
8	((hyperlipoproteinemia[tiab] OR hyperlipoproteinaemia) AND (type 2[tiab] OR type 2a[tiab] OR type 2b[tiab] OR type IIa[tiab] OR type IIb[tiab] OR type II[tiab] OR familial combined[tiab] OR type 3[tiab] OR type III[tiab] OR broad-beta[tiab]))
9	(hyperbetalipoproteinemia*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinaemia*[tiab] OR "broad beta disease"[tiab])
10	((lipoproteinemia*[tiab] OR lipoproteinaemia*[tiab]) AND hyper-low-density[tiab])
11	(apolipoprotein b-100[tiab] AND familial[tiab] AND defective[tiab])
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR

#	Suchfrage
	"risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[mh]
2	cholesterol/blood[mh]
3	(hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteraemi*[tiab] OR cholesterolaemi*[tiab] OR cholesterolemi*[tiab] OR dyscholesterolaemi*[tiab] OR dyscholesterolemi*[tiab])
4	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND cholesterol[ti]) OR (lipid*[ti] AND lowering[ti])
5	hyperlipoproteinemia type II[mh] OR hyperlipoproteinemia type III[mh]
6	lipoproteins, ldl/blood[mh]
7	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])) OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
8	((hyperlipoproteinemia[tiab] OR hyperlipoproteinaemia) AND (type 2[tiab] OR type 2a[tiab] OR type 2b[tiab] OR type IIa[tiab] OR type IIb[tiab] OR type II[tiab] OR familial combined[tiab] OR type 3[tiab] OR type III[tiab] OR broad-beta[tiab]))
9	(hyperbetalipoproteinemia*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinaemia*[tiab] OR "broad beta disease"[tiab])
10	((lipoproteinemia*[tiab] OR lipoproteinaemia*[tiab]) AND hyper-low-density[tiab])

#	Suchfrage
11	(apolipoprotein b-100[tiab] AND familial[tiab] AND defective[tiab])
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	dyslipidemias[mh:noexp] OR hyperlipidemia[mh]
14	dyslipidemi*[tiab] OR dyslipidaemi*[tiab] OR dyslipoproteinemia*[tiab] OR dyslipoproteinaemia*[tiab]
15	triglycerides/blood[mh]
16	(((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND triglyceride*[ti]) OR hypertriglyceridemia*[ti] OR hypertriglyceridaemi*[ti])
17	lipoproteins, hdl/blood[mh]
18	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (HDL[ti] OR high-density lipoprotein*[ti])) OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#12 OR #19
21	(#20) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
22	(((#21) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])))
23	(#22) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al.** Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 2020;69(2):249-261.
2. **Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen P, Humphries S, Tonstad S, Wiegman A, et al.** Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(11). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.
3. **Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al.** International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2023;20(12):845-869.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo