



**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-240-z Evinacumab**

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

### Evinacumab

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern ab 5 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 liegen folgende Beschlüsse vor:

- Evolocumab vom 16. Juni 2022
- Evolocumab vom 9. März 2016

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

35. Lipidsenker  
35a. Evolocumab

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:

Evinacumab C10AX17 Evkeeza®	Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). (FI Evkeeza®)
-----------------------------------	---

### HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.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><i>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: <b>Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</b></i> <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</i></p>
-------------------------------------	---

	<p>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.</p> <p>(FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
<p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p>	<p><b><u>Hypercholesterinämie</u></b></p> <p>Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, 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.</p> <p>Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin <b>bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie</b> angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><b><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u></b></p> <p>zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.</p> <p><b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b></p> <p><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><b><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren</u></b></p> <p><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 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).</i></p> <p><i>Bei allen Kindern konnte die Dosis erhöht werden, um einen LDL-C-Zielwert von <math>&lt; 3,35</math> 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.</i></p>

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren</u>  <i>In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase übergang, 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 &lt; 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. [...]</i></p> <p>(FI Atorvastatin Hennig® 2023-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u>  Behandlung von Erwachsenen mit <b>primärer Hypercholesterinämie</b> 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.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u>  Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u>  <i>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.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u>  <b><u>Kinder und Jugendliche</u></b>  <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u>  <i>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</i></p>

	<p>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.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Es liegen keine Daten über die Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit der sehr seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie vor.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> 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 %. [...] [...]</p> <p>(FI Fluvastatin ratiopharm® 2021-11)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Crestor®</p>	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, <b>Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren</b> 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.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, <b>Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren</b> mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> [...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften</u></p>

	<p><b><u>Kinder und Jugendliche</u></b>  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 (<math>p = 0,005</math>) 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 %, <math>p = 0,003</math>), nonHDL-C (22,9 %, <math>p = 0,003</math>) und ApoB (17,1 %, <math>p = 0,024</math>) 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. [...]</p> <p>(FI Rosuvastatin Crestor® 2023-07)</p>
Simvastatin C10AA01 generisch	<p><b><u>Hypercholesterinämie</u></b>  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 <b>homozygoten familiären Hypercholesterinämie</b> (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.</p> <p><b><u>Kardiovaskuläre Prävention</u></b>  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).</p> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen [...] 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.</p> <p><b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  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 Placebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten</p>

	<p>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. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></p> <p>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.</p> <p>(FI Simva-Hennig® 2023-02)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren</b> 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.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u>, 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.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, plazebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6</p>

	<p><i>Jahre und &lt; 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 &lt; 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 &lt; 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis &lt; 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. [...]</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>(FI Livazo 2023-02)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient <b>primäre Hypercholesterinämie</b> 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.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u> 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> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <b>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</b> 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).</p> <p><u><b>Kinder und Jugendliche</b></u> 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.</p>

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*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 zwischen 10 und 17 Jahren, [...] 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.*

(FI Lovastatin ratiopharm® 2023-03)

**Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)**

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-Cholesterin-(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 (siehe Abschnitt 5.1).

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

*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*

	<p>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.</p> <p>(FI Cholestagel® 2021-01)</p>
<p>Colestyramin  C10AC01  Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 <b>bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie</b> zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</li> <li>- Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins <b>bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie</b> angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.</li> </ul> <p>[...]</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  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.</p> <p>(FI Colestyramin-ratiopharm® 2021-02)</p>
<p><b>Andere Lipidsenker</b></p>	
<p>Ezetimib  C10AX09  Ezetrol®</p>	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u>  EZETROL ist zusammen mit einem HMGC0A-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>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u>  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.</p>

### 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*

Ezetimib/  
Simvastatin  
C10BA02  
Inegy®

*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)

[...]

#### 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:

- 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)

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.

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

*Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.*

*Jugendliche ab 10 Jahren: [...] Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10 bis 17 Jahren) ist begrenzt. [...] Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend [...]*

*Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.*

#### 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

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.

***Dosierung: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter***

*Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.*

(FI Repatha, 2023-03)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-240z (Evinacumab)**

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

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	19

## Abkürzungsverzeichnis

ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCS	Canadian Cardiovascular Society
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
mAbs	monoklonale Antikörper
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	treatment-emergent adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference

## 1 Indikation

Senkung des LDL-C Spiegels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Jahren bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

*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 *homozygote 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 09.10.2023 abgeschlossen. 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 1149 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 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Zhang Q et al., 2022 [2].

Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis

#### Fragestellung

to investigate the clinical effect of PCSK9 mAbs in patients with familial hypercholesterolemia

#### Methodik

##### Population:

- patients with FH

##### Intervention:

- PCSK9

##### Komparator:

- K.A.

##### Endpunkte:

- percentage change in LDL-C and the incidence rates of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- up to 7 July 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, a total of 2188 patients were included from 11 literature articles [14–23], including 1469 patients in the PCSK9 mAb group and 719 patients in the control group

## Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis

Author	Year	Country	Sample size		Average age, mean(SD)		Male, No. (%)		Race, White, n(%)		History of coronary artery disease		Regimens		Diagnosis	Types of PCSK9 inhibitor
			E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C		
Stein et al. a(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	50 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. b(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	100 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. c(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	150 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. a(2)	2012	USA and Canada	15	15	51.3 (7.7)	51.9 (9.6)	9 (60)	9 (60)	14 (93)	14 (93)	8	7	150 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. b(2)	2012	USA and Canada	16	15	52.9 (11.2)	51.9 (9.6)	9 (56)	9 (60)	15 (94)	14 (93)	6	7	200 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. c(2)	2012	USA and Canada	15	15	54.3 (9.6)	51.9 (9.6)	7 (47)	9 (60)	15 (100)	14 (93)	7	7	300 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. d(2)	2012	USA and Canada	16	15	56.3 (10.2)	51.9 (9.6)	13 (81)	9 (60)	15 (94)	14 (93)	4	7	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Kastelein et al. a	2015	North America, Europe, and South Africa	323	163	52.1 (12.9)	51.7 (12.3)	180 (55.7)	94 (57.7)	300 (92.9)	144 (88.3)	147	78	75/150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Kastelein et al. b	2015	Europe	167	82	53.2 (12.9)	53.2 (12.5)	86 (51.5)	45 (54.9)	164 (98.2)	80 (97.6)	58	31	75/150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Robinson et al.	2015	Africa, Europe, and North and South America	276	139	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HoFH	Alirocumab
Ginsberg et al.	2016	Canada, the United States, the Netherlands, Russia, and South Africa	72	35	49.8 (14.2)	52.1 (11.2)	35 (48.6)	22 (62.9)	64 (88.9)	30 (85.7)	31	22	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Moriarty et al.	2016	USA and Germany	41	21	59.5 (9.2)	57.0 (10.5)	26 (63.4)	10 (47.6)	39 (95.1)	21 (100)	35	14	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Blom et al.	2020	Multicentre	45	24	42.3 (14.1)	45.4 (15.8)	21 (46.7)	13 (54.2)	36 (80.0)	18 (75.0)	21	9	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Raal et al. a	2012	North America, Western Europe, Hong Kong, Singapore, and South Africa	55	56	47.6 (13.6)	49.3 (11.3)	30 (54.5)	24 (42.9)	48 (87.3)	48 (85.7)	11	10	350mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Evolocumab
Raal et al. b	2012	North America, Western Europe, Hong Kong, Singapore, and South Africa	56	56	51.8 (13.0)	49.3 (11.3)	35 (62.5)	24 (42.9)	52 (92.9)	48 (85.7)	14	10	420mg SC Q4W	Placebo Q4W	HoFH	Evolocumab
Raal et al. a	2015	Australia, Asia, Europe, New Zealand, North America, and South Africa	110	54	52.6 (12.3)	51.1 (14.2)	66 (60)	29 (54)	NA	NA	38	16	140 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Evolocumab
Raal et al. b	2015	Australia, Asia, Europe, New Zealand, North America, and South Africa	110	55	51.9 (12.0)	46.8 (12.1)	64 (58)	31 (56)	NA	NA	39	10	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab
Raal et al.	2015	North America, Europe, the Middle East, and South Africa	33	16	30.0 (12.0)	32.0 (14.0)	17 (48)	8 (50)	29 (88)	15 (94)	15	6	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab
Santos et al.	2020	North America, Latin America, Europe, and the Asia-Pacific region	104	53	13.7 (2.3)	13.7 (2.5)	43 (41)	26 (49)	89 (86)	44 (83)	NA	NA	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab

### Qualität der Studien:

- Alle Studien mit geringem Verzerrungspotential bewertet

### Studienergebnisse:

- Percentage change of LDL-C
  - Ten studies (16 trial comparisons) [15–24] reported the percentage change in LDL-C in patients with FH. This meta-analysis showed that compared with placebo, PCSK9 mAb reduced the level of LDL-C in FH patients (WMD =  $-45.52$ , 95% CI:  $-49.70$  to  $-41.34$ ,  $I^2 = 99.6\%$ ), as shown in Figure 2. The random effect model was applied, and the heterogeneity was high. Thus, we performed the following subgroup analyses to explore the sources of heterogeneity.
- Subgroup analysis
  - The subsequent subgroup analysis showed that compared to HoFH patients (WMD =  $-33.99$ , 95% CI:  $-38.15$  to  $-29.82$ ,  $I^2 = 46.2\%$ ), the change in LDL-C in patients with HeFH was more significant (WMD =  $-47.18$ , 95% CI:  $-51.49$  to  $-42.86$ ), as shown in Figure 3. In addition, compared with alirocumab (WMD =  $-43.68$ , 95% CI:  $-48.83$  to  $-38.52$ ), there was a more significant reduction in LDL-C with evolocumab (WMD =  $-48.56$ , 95% CI:  $-56.18$  to  $-40.94$ ), as shown in Figure 4.

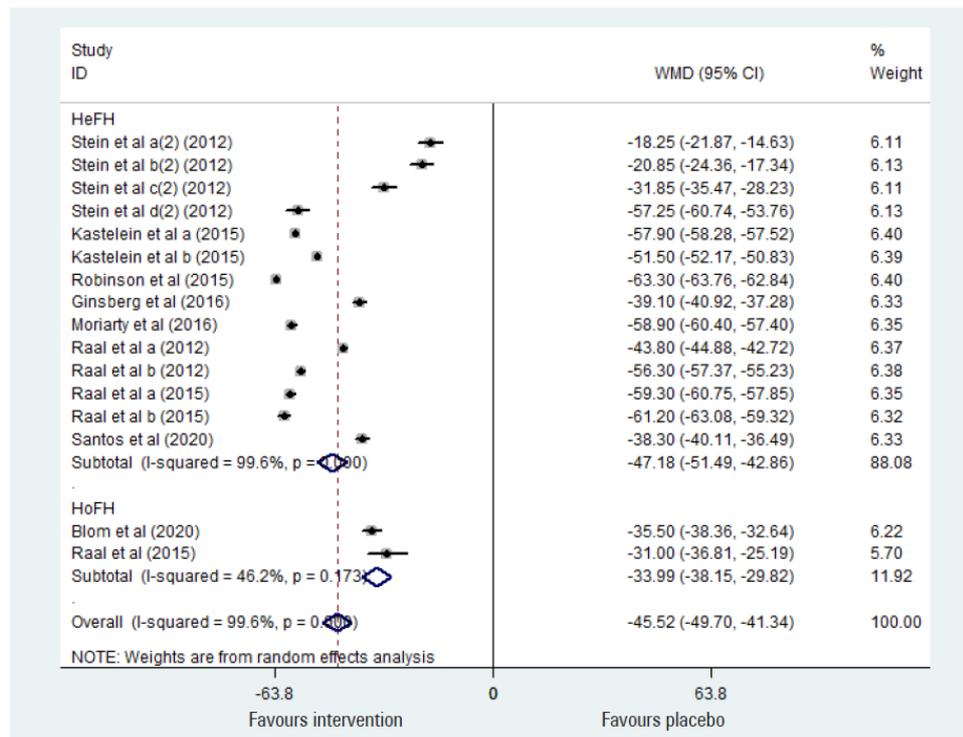


Figure 3. Comparison of the percentage change of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the experimental and control groups (subgroup analysis according to types of FH). WMD — weighted mean difference

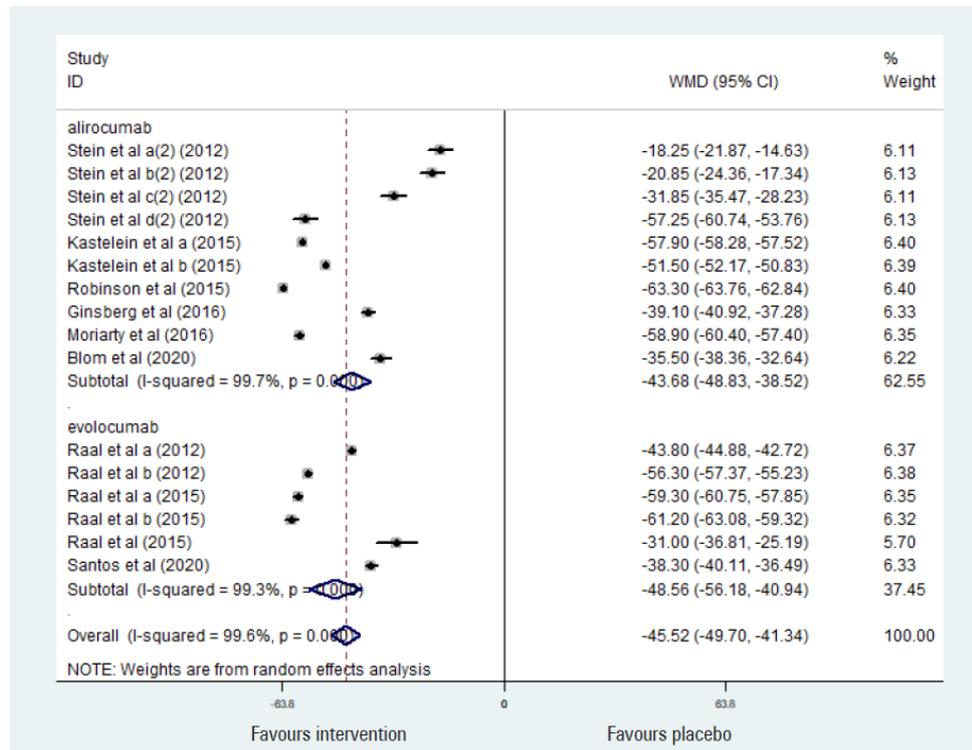


Figure 4. Comparison of the percentage change of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the experimental and control groups (subgroup analysis according to types of PCSK9 mAb). WMD — weighted mean difference; CI — confidence interval

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The limitations of our meta-analysis include the following: (1) There was a high probability of publication bias on changes in LDL-C among the included articles. (2) There was no uniformity in the PCSK9 mAb doses and time of application, which will introduce deviations among study outcomes. (3) The heterogeneity was high regarding the percentage change of LDL-C. (4) Almost 80% of the individuals in the samples were white, so the use of PCSK9 mAbs in other ethnic groups needs to be studied. (5) Short- and long-term indicators were lacking to evaluate the preventive effects of PCSK9 mAbs in patients with FH. Short-term changes in LDL-C cannot represent long-term outcomes and therefore require extended follow-up to determine the patient's outcome. However, due to the limitations of quantity, quality, and data from the articles, further large-scale and even global studies are required.

In summary, our meta-analysis demonstrated that PCSK9 mAbs reduce the percentage change in LDL-C. In addition, there was no significant difference between the experimental and placebo groups in the incidence of TEAEs and SAEs.

### Methodische Anmerkungen

Es wurden drei Studien eingeschlossen, in denen Personen mit Hofh behandelt worden waren. Das Durchschnittsalter in diesen Studien lag zwischen 40 und 50 Jahren, was darauf hindeutet, dass nicht nur Personen mit Hofh eingeschlossen waren. Es gibt keine Subgruppenanalyse für die pädiatrische Population.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Brunham LR et al., 2018 [1].**

Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia:  
Update 2018

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

These recommendations are aimed to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Patientenbeteiligung nicht dargelegt.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- between the year 2014 (the year of the publication of the first CCS Position Statement on FH3 and April 2018

##### LoE

- The quality of evidence was classified as High (further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect), Moderate (further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate), Low (further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), and Very Low (estimate of the effect is very uncertain).

##### GoR

- Two qualifiers were used for strength of recommendations: “Strong” (desirable effects clearly outweigh undesirable effects or clearly do not) and “Conditional”, when trade-offs are less certain because of low-quality evidence or because the evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced. All recommendations begin with we recommend (where strength and quality of evidence are strong) or we suggest (where strength and quality of evidence is not strong).

#### **Empfehlungen**

##### **Management of FH in Adults**

##### **Overall goals of treatment**

Although several prospective studies have shown that lifetime exposure to high levels of atherogenic apolipoprotein (apo) B-containing lipoproteins dramatically increases ASCVD risk in patients with FH, no randomized trials exist to support that reducing LDL-C should

be the primary target in patients with FH, nor is there evidence for a specific LDL-C goal. Extrapolating from the general population, the therapeutic goal for patients with FH without ASCVD is a 50% reduction from baseline (untreated LDL-C) and LDL-C < 3.5 mmol/L.<sup>23</sup> Some suggest that a reasonable therapeutic goal for primary prevention in adults with FH is to reach a goal of LDL-C < 2.5 mmol/L.<sup>2</sup> In patients with FH with established ASCVD, the CCS guideline currently recommends a goal of LDL-C < 2.0 mmol/L or noneHDL-C < 2.6 mmol/L.<sup>9</sup> Accordingly, as discussed in the Pharmacologic Therapies section below, LDL-C goals will require individualization.

### Lifestyle factors

Increasing evidence suggests that lifestyle-related risk factors such as smoking, a low-quality diet, physical inactivity, suboptimal fitness levels, abdominal obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes are associated with accelerated atherosclerosis and long-term cardiovascular risk in patients with FH. Thus, patients with FH and their families would benefit from lifestyle management education, including advice regarding diet, exercise, and correction of sedentary behaviours, weight control, blood pressure control, diabetes control, and smoking cessation. However, conclusive data regarding the effectiveness of dietary interventions in FH are unavailable.<sup>3,9</sup>

#### RECOMMENDATION

7. We suggest that patients with FH adopt a healthy lifestyle as recommended by the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias<sup>9</sup> (Weak Recommendation, Low-Quality Evidence).

**Values and preferences.** Non-lipid cardiovascular disease risk factors amplify the already high risk in patients with FH and should be managed.

### Pharmacologic therapies

Randomized controlled trials on the reduction in cardiovascular events with the use of lipid-lowering agents for FH do not exist. Historical cohort data from the Netherlands FH registry shows that statin-treated patients with FH had cardiovascular outcomes similar to an age- and sex-matched population without FH.<sup>30</sup> In addition, several prospective cohort studies have shown that initiation of statin therapy in patients with FH is associated with a reduction in carotid intima-media thickness in adults and children.<sup>29,31</sup> Thus, despite the limited evidentiary basis, statins are the drug class of choice for FH, on the basis of landmark trials in the non-FH population that have shown that statins are the best treatment available for lowering LDL-C in patients with increased ASCVD risk. A recent analysis from the Dutch screening program for FH revealed that treatment with moderate- or high-intensity statins conferred a 44% relative risk reduction in ASCVD and mortality, compared with patients who did not use statins.<sup>30</sup>

The addition of adjunctive agents is recommended on an individualized basis to reach the desired LDL-C levels. In patients with FH in whom the target LDL-C level cannot be achieved with statin monotherapy, or when high doses of statins are not tolerated because of adverse effects, the combination of a lower dose of statins with ezetimibe can be an alternative. The combination of a statin with a bile acid sequestrant can also be used to achieve LDL-C target levels in patients with FH. Bile acid sequestrants can have adverse gastrointestinal effects, increase triglyceride levels, and reduce the intestinal absorption of many drugs, limiting their clinical use.

Inhibitors of proprotein convertase kexin/subtilisin type 9 (PCSK9) have emerged as a promising target for lowering LDL-C levels to reduce the risk of ASCVD in patients with FH.

Health Canada has approved 2 PCSK9 monoclonal antibodies administered subcutaneously (alirocumab 75 or 150 mg every 2 weeks or 300 mg every month and evolocumab 140 mg every 2 weeks or 420 mg every month) for reducing LDL-C levels in patients with FH who have not achieved target LDL-C levels despite maximally tolerated doses of statins. In studies of patients with FH (n = 735), alicumab decreased LDL-C by approximately 50%-60% from baseline and was well tolerated, with a safety profile similar to that of placebo.<sup>32</sup> Similarly, evolocumab decreased LDL-C by a mean of 53.6% compared with standard of care in 440 patients with FH from 2 clinical trials.<sup>33</sup> Similar effectiveness has been observed with real-world use of PCSK9 inhibitors in Canadian patients with FH.<sup>34</sup>

Two large cardiovascular outcome trials in patients with established ASCVD showed that PCSK9 inhibitors reduced cardiovascular risk and were safe and well tolerated. The Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) trial examined 27,564 patients randomized to placebo (standard of care) or evolocumab 140 mg subcutaneously every 2 weeks. On a background of statin therapy (99% of patients), evolocumab lowered LDL-C levels to a median of 0.78 mmol/L and reduced the risk of cardiovascular events (15% relative risk reduction in the primary composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization).<sup>35</sup> The Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY Outcomes) trial tested the hypothesis that alicumab, 75 or 150 mg subcutaneously every 2 weeks, would reduce cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome 1-12 months before randomization. The trial randomized 18,924 patients to standard of care alone or standard of care and alicumab, on the background of statin use. There was a 15% reduction in the primary end point of coronary heart disease death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or unstable angina requiring hospitalization.<sup>36</sup> Both drugs were well tolerated with an adverse event profile similar to that of placebo. Subgroup analyses of patients with FH from these outcome trials are pending. A third group of trials, the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) program, used the drug bococizumab, the development of which has been terminated because of an attenuation of its LDL-C-lowering effect because of frequent development of antidrug antibodies. Notwithstanding this limitation, a subgroup analysis in 1578 patients with FH in SPIRE showed that these patients had a similar benefit from bococizumab compared with placebo, with a 17% relative risk reduction in major adverse cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death), with no statistical difference in benefit between patients with or without FH.<sup>37</sup>

On the basis of these results, monoclonal antibodies inhibitors of PCSK9 should be considered in patients with FH who have not achieved their therapeutic goals, after use of maximally tolerated statin therapy with ezetimibe.



## RECOMMENDATION

- 8.1. Because the diagnosis of FH using validated clinical criteria and/or genotyping may occur at any age and imparts a high, lifelong risk of ASCVD, we recommend a personalized treatment plan, taking into account, at a minimum, age, additional cardiovascular risk factors, psychosocial and socio-economic factors, and personal as well as family preferences, that should be developed as a shared-decision process (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).
- 8.2. We recommend that for patients with FH requiring medications, a personalized treatment plan should include statins as the primary therapy and secondary

agents as required, including ezetimibe and PCSK9 inhibitors according to the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias<sup>9</sup> (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).

**Values and preferences.** Because the primary target of therapy is LDL-C (with non-HDL-C or apolipoprotein B as alternate targets), the goal of therapy should conform to national dyslipidemia guidelines for children and for adults who require primary or secondary prevention. We recognize that guidelines preceding this one have diverse consensus goals such as an LDL-C target of < 2.5 mmol/L (European Society of Atherosclerosis, and in the United States, the National Lipid Association, the US FH Foundation, and the American Heart Association) for adult patients with FH because they are considered to be at high, lifetime cardiovascular risk. The NICE (United Kingdom) recommends an LDL-C target of < 3.5 mmol/L in adult patients with FH. In the absence of randomized controlled trial data of relevance to FH in the current therapeutic era, the general principle should be to attain the lowest level of LDL-C agreed upon between the patient and practitioner with the understanding that randomized controlled trial data from primary and secondary prevention trials suggest that low levels of LDL-C < 1.5 mmol/L are safe and associated with lower residual ASCVD risk.

9. In patients with FH and ASCVD, we suggest that targets should follow the recommendations of the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias<sup>9</sup> (LDL-C < 2.0 mmol/L and non-HDL-C < 2.6 mmol/L) (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
10. We recommend that statins be used as the primary line of therapy (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

11. We suggest that ezetimibe be used as second-line agent to achieve unmet LDL-C goals (Weak Recommendation, Low-Quality Evidence).
12. We recommend that monoclonal antibody inhibitors of PCSK9 be considered in adult FH individuals without ASCVD if they have not achieved a 50% reduction in LDL-C from baseline level and reached an LDL-C level of at least  $< 3.5$  mmol/L or lower (as determined by the shared decision process between physician and patient) on maximally tolerated statin therapy with or without ezetimibe, as per recommendation 8 (Strong Recommendation, High-Quality of Evidence).

**Values and preferences.** In a patient with FH, the decision to treat an asymptomatic condition (severe hypercholesterolemia) must balance the patient's perceived overall risk with actual risk of ASCVD.

**Cost.** Alirocumab and evolocumab are costly medications and must be used judiciously in a cost-constrained medical system.

### Lipoprotein apheresis

Extracorporeal removal of apolipoprotein B-containing lipoproteins (lipoprotein apheresis) is currently recommended in adults with homozygous FH (HoFH) and in children ( $> 15$  kg in weight for LDL-C apheresis<sup>38</sup>) with refractory LDL-C  $> 5.0$  mmol/L during maximally tolerated medical therapy. Plasmapheresis or plasma exchange, a nonselective extracorporeal method, is an alternative, but less preferred treatment in jurisdictions where LDL-C apheresis is not available. Patients with HoFH are at extremely high risk of ASCVD and should be referred to a lipid specialist centre for cholesterol-lowering therapy (see the HoFH section). Although clinical evidence has suggested that long-term lipoprotein apheresis can contribute to atherosclerotic plaque regression and stabilization, no hard efficacy data from a double-blind, randomized trial has ever shown its clinical benefit. A recent study underscores the importance of screening for the LDLR mutation in HoFH and the relevance of adapting lipoprotein apheresis therapy to the severity of the disease and the benefits associated with more frequent lipoprotein apheresis treatments.<sup>39</sup>

### HoFH

HoFH, although rare (1 in 250,000 to 1 in 1,000,000 individuals), results in severe LDL-C elevations and manifest ASCVD in the first 2 decades of life.<sup>38</sup> Cutaneous and tendon xanthomata are present from a very young age and, together with family history of heterozygous FH in both parents, and an untreated LDL-C  $> 13$  mmol/L, can lead to the diagnosis. Genetic testing of patients and their family members might reveal concordant or discordant (compound heterozygote) FH-causing mutations. Patients with 2 null mutations have higher LDL-C levels, and are more resistant to treatment and develop earlier ASCVD.<sup>38</sup> Cardiovascular disease in patients with HoFH is characterized by aggressive atherosclerosis of the aortic root, primarily affecting the aortic valve and supra-avalvular region, although other vascular beds might be affected. Patients should be urgently referred to specialized care at the time of diagnosis and have a complete cardiovascular evaluation, because fatal coronary artery occlusions have been reported before 2 years of age. Lifestyle management and initiation of high-potency statin and ezetimibe with titration should be started as soon as the diagnosis is made. Nearly all patients with HoFH will require extracorporeal LDL-C removal, particularly if the LDL-C, with treatment, remains  $> 5$  mmol/L or if ASCVD is present. Either plasmapheresis or preferably LDL-C apheresis should be started as soon as technically feasible, usually before 5 and at

least by 8 years of age. Newer therapies, such as lomitapide, mipomersen, and PCSK9 inhibitors, have been advocated as adjunctive treatments. Frequent surveillance with cardiovascular imaging and stress testing is necessary to detect and monitor progression of atherosclerosis.

#### **RECOMMENDATION**

14. We recommend that patients with HoFH be referred to a specialized lipid clinic and undergo complete evaluation for genetic analysis, presence of ASCVD, and aggressive lipid-lowering therapies, including consideration for extracorporeal LDL-C removal, lomitapide, and PCSK9 inhibitors (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

#### **Pediatric aspects**

As a genetic condition, FH causes a lifetime of elevated LDL-C, evident even in umbilical cord blood of affected individuals. This lifetime exposure is associated with high risk of accelerated atherosclerosis, and increased markers of early atherosclerosis are evident in affected youth. The atherosclerosis process is not uniform across the lifespan and is more readily reversible in its earliest stages. This has led some experts to advocate for a strategy aimed at reducing atherosclerosis early in the course of the disease with the goal of preventing ASCVD events. However, although the case is becoming more solid for FH, accrual of evidence to support such a strategy has many important and perhaps unsolvable challenges.<sup>15</sup>

Although optimizing lifestyle behaviours is paramount, it does not cause sufficient reductions in LDL-C in children with FH, and its effect is mainly in preventing or managing other cardiovascular risk factors. Statin therapy is recommended, and algorithms to guide decision-making have been defined.<sup>21</sup> The age at statin initiation requires clinical judgement in conjunction with the family's wishes. The usual age at initiation is 8-10 years, and the LDL-C threshold is informed by the presence of other risk factors or risk conditions. There have been pediatric trials in patients with FH with all of the available statins, and they have shown safety and efficacy similar to that in adults.<sup>44</sup> Although data regarding lifetime safety are likely to remain unavailable, it is reassuring that no safety concerns have been identified in longer-term pediatric studies. In recent pediatric trials that have incorporated vascular measures as outcomes, slowing or regression of carotid intima media thickness was seen, despite failure to reach optimal LDL-C targets in all.<sup>31</sup> If the goal is to reduce atherosclerosis with the aim of preventing adult ASCVD (for which a lifelong trial is not feasible or ethical, particularly for FH), then effective treatment starting in youth seems reasonable.



### **RECOMMENDATION**

16. We suggest that statin therapy be considered usually between 8 and 10 years of age if LDL-C remains  $\geq 4.9$  mmol/L, or  $\geq 4.1$  mmol/L with a family history of premature ASCVD or other cardiovascular risk factors or risk conditions (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

**Values and preferences.** The age at which statin treatment is started in children with FH should incorporate the preferences of the patient and family.

**Cost.** Low to moderate doses of all statins are generic.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 06.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh dyslipidemias]
2	[mh "lipoproteins, ldl"]
3	#1 OR #2
4	((familiar OR homozygo*) AND (hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*)) OR HoFH):ti,ab,kw
5	(LDL OR low-density lipoprotein* OR beta lipoprotein* OR lipid* OR dysbetalipoproteinemi* OR dysbetalipoproteinaemi* OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi* OR hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*):ti,ab,kw
6	#4 OR #5
7	#3 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to Oct 2023

### Systematic Reviews in PubMed am 06.10.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	homozygote[mh] AND dyslipidemias[mh]
2	dyslipidemias/therapy[mh] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[pa] OR "antibodies, monoclonal"[mh] OR "anticholesteremic agents"[pa] OR "hypolipidemic agents"[pa] OR "antihypertensive agents"[pa]) AND dyslipidemias[mh]
3	"hyperlipoproteinemia type ii"[mh]
4	lipoproteins, ldl/metabolism[mh] OR lipoproteins, ldl/blood[mh]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	((familiar[tiab] OR homozygo*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])) OR HoFH[tiab]
7	(high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti] OR reduc*[ti] OR lower*[ti] OR effec*[ti] OR profile*[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])
8	(dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti] OR hypercholesterolemi*[ti] OR hypercholesterolaemi*[ti]) AND ((treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti]))

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	#5 OR #6 OR #9
11	(#10) 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 "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])
12	((#11) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 06.10.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	dyslipidemias[mh]
2	lipoproteins, ldl[mh]
3	#1 OR #2
4	((familial[tiab] OR homozygo*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])) OR HoFH[tiab]

#	Suchfrage
5	LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti] OR lipid*[ti] OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti] OR hypercholesterolemi*[ti] OR hypercholesterolaemi*[ti]
6	#4 OR #5
7	#3 OR #6
8	(#7) 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> )
9	((#8) AND ("2018/10/01"[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]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.10.2023**

- 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. **Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al.** Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34(12):1553-1563.
2. **Zhang Q, Deng L, Chen C, Pan X, Jiang S.** Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2022;73(1):110-120.

- 
- [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.2016.01.0>

**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