

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-114 Alirocumab

Stand: Juli 2018

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

Alirocumab

zur Behandlung von primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischte Dyslipidämie

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	<u>LDL-Apherese:</u> Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren: <u>Ezetimib:</u> Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009. <u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV</u> Lomitapid vom 27. November 2015 Evolocumab vom 9. März 2016 Alirocumab vom 4. Mai 2016 <u>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III</u> 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab vom 13. August 2016/ 29. Juni 2017: 35b. Alirocumab vom 25. Oktober 2016
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab C10AX14 Praluent	<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Die Wirkung von Praluent® auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.</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 oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (FI Pravastatin AbZ® 2016-01)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin AbZ ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, 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 AbZ 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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> Atorvastatin ist angezeigt 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. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma® 2017-08)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> 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.</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). (FI Fluvastatin ratiopharm® 2015-12)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Crestor®</p>	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> 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.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> 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. (FI Crestor® 2016-02)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> 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.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> 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). (FI Simvastatin Heumann® 2018-02)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	Zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie — einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie — und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.
Fibrate, wie z.B.:	
Fenofibrat C10AB05 generisch	Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten, - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, - bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskularem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Heumann® 2016-09)
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p><u>Primäre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). (FI Gevilon® 2018-06)</p>
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)	
Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm® mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>- Colestyramin-ratiopharm® 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.</p> <p>- Chologene Diarrhoen</p> <p>- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangsverschluss</p> <p>Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. Bisher gibt es keine kontrollierten Langzeitversuche, welche die Wirkung von Colestyramin bei der primären oder sekundären Prävention von Komplikationen der Arteriosklerose belegen. (FI Colestyramin ratiopharm® 2014-11).</p>
<p>Colesevelam C10AC04 Cholestagel®</p>	<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). (FI Cholestagel® 2017-12).</p>
<p>PCSK9-Inhibitoren</p>	
<p>Evolocumab C10AX13 Repatha®</p>	<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist <p>Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Repatha®, 2018-05)</p>
<p>Andere Lipidsenker</p>	
<p>Ezetimib C10AX09 Ezetrol®</p>	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u> 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.</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> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</u> EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie. (FI Ezetrol® 2018-02)</p>
<p>Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®</p>	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> INEGY ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht · Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> 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. (FI Inegy® 2018-01)</p>
<p>Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05</p>	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht · Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2017-10)</p>
<p>Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat® (nicht am Markt verfügbar)</p>	<p>[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> – primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)); – homozygote familiäre Hypercholesterinämie, – Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [...], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. [...] <p>(FI Lidorat® 2015-01)</p>
<p>Lomitapid</p>	<p>Lojuxta ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C10AX12 Lojuxta® (nicht in Verkehr)	(LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. (FI Lojuxta® 2013-12)
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan® (nicht am Markt verfügbar)	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer- Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen. (FI Niaspan® 2008-06)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-114 (Alirocumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Juli 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	12
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	31
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	51
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	54
Referenzen	56
Anhang	60

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEL	Best Evidence Level
DAHTA	DAHTA Datenbank
FH	Familiäre Hypercholesterolämie/Familial hypercholesterolaemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HDL	High-density lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischte Dyslipidämie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hypercholesterinämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.06.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1847 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 39 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [11].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 15. Februar 2018, in Kraft getreten am 12. Mai 2018.

§ 3 Indikationen

(1) LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder

- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

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

(2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten

mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).

(3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.

§ 9 Auswahl des Verfahrens

(1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes.

(2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

(3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

G-BA, 2017 [5].

Anlage III

(letzte Änderung in Kraft getreten am): 04. November 2017

Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten

Siehe auch:

G-BA, 2017 [7].

35. Lipidsenker

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie. [2]

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Referenzen:

[2] Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V (sog. Negativliste)

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

35a. Evolocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder

- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und –Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Referenzen:

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

35b. Alirocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und

Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Referenzen:

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

G-BA, 2016 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab, vom 4. Mai 2016.

Siehe auch:

IQWiG, 2016 [12] sowie IQWiG, 2016 [13].

Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a), b), c): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab, vom 9. März 2016

Siehe auch:

IQWiG, 2015 [14].

Anwendungsgebiet

- a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie,
- b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Vergleichstherapie

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a1), a2), a3), b1), b2), b3): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapid vom 27. November 2015.

Siehe auch:

IQWiG, 2015 [16] sowie IQWiG, 2015 [17].

Anwendungsgebiet

Begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Vergleichstherapie

a1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten und

a2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender

medikamentöser lipidsenkender Therapie.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a1) Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2009 [6].

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

Anwendungsgebiet

Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zur Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zur Diät bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,
- homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist

oder

- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

IQWiG, 2011 [15].

Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Population

Patienten mit Hypercholesterinämie

Recherche

- Systematische Literaturrecherche nach RCT in: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Suche nach systematischen Übersichten zur Identifikation weiterer relevanter Studien in: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).
- Literaturrecherche umfasste Zeitraum bis zum 28.04.2011
- Recherche in Studienregistern und nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen + Anfragen bei Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate (Ezetrol®, Inegy®), MSD SHARP & DOHME GmbH

Ergebnis /Fazit

- 2 Studien als relevant für die Fragestellung identifiziert
- Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS):
 - ENHANCE: 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten
 - ARBITER-6-HALTS: 14-Monats-Studie mit insgesamt 363 Patienten ein
- Keine Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie.
- Keinen Beleg für Nutzen oder Schaden einer Mono- oder Kombinationstherapie von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo
- Keinen Beleg für Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen oder für größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Toth PP et al., 2017 [38].

Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia

Fragestellung

Systematic review and network meta-analysis to compare LDL-C reduction with evolocumab to other lipid-lowering therapies (including alirocumab) in patients receiving statin background therapy.

Methodik

Population:

- Patients with hypercholesterolemia whose condition is not adequately controlled according to European lipid goals with moderate- to high-intensity statin background therapy and who remain at risk of cardiovascular events

Intervention:

- Evolocumab and other pharmacologic agents for the management of hypercholesterolemia

Komparator:

- Placebo (ie, background statin therapy alone) and all other therapies that share a common comparator

Endpunkt:

- Percentage change from baseline in LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C, apolipoprotein B (ApoB), and lipoprotein (a) [Lp(a)] and cardiovascular events, adverse event (AE), treatment-related AE, and serious AE

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Databases of Systematic Reviews and Controlled Trials CENTRAL, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, and the Health Technology Assessment Database from inception to August 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool
- Network meta-analysis was conducted using Bayesian models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 69 trials of lipid-lowering therapies enrolled patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin, of which 15 could be relevant for inclusion in LDL-C reduction networks with evolocumab, alirocumab, ezetimibe, and placebo as treatment arms were found.
- 5 studies of Evolovumab (all vs Placebo, one additionally vs. Ezetimibe)

- 9 studies of Alirocumab (nicht relevant für diese Synopse)
- 1 study comparing Ezetimibe vs. Placebo
- Netzwerk der Metaanalyse siehe Abbildung 1 im Anhang

Charakteristika der Population:

- Patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin

Qualität der Studien:

- All evolocumab studies had low risk of bias across all criteria.

Studienergebnisse:

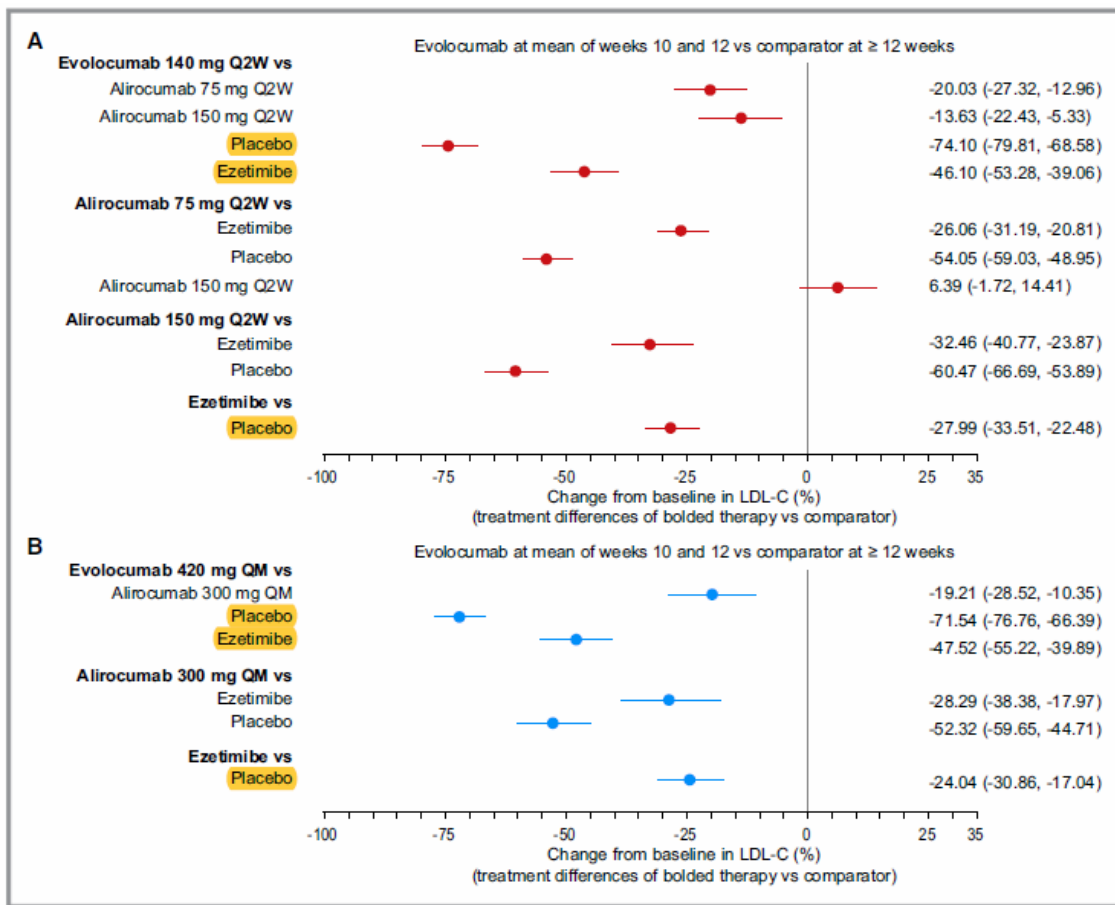


Figure 3. Treatment difference in percentage LDL-C change (95% credible interval) in response to evolocumab 140 mg Q2W network (A) or evolocumab 420 mg QM network (B): evolocumab at the mean of weeks 10 and 12 vs comparator at ≥ 12 weeks. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, every 2 weeks; QM, every month.

Table 2. Risk Ratio (95% CI) for Occurrence of Any AE, Treatment-Related AE, and Serious AE

Comparison	Any AE	Treatment-Related AE	Serious AE
Evolocumab 140 mg Q2W vs placebo	1.10 (0.93-1.29)	1.10 (0.42-2.85)	0.96 (0.44-2.09)
Evolocumab 420 mg QM vs placebo	1.03 (0.91-1.18)	1.47 (1.03-2.09)	0.91 (0.38-2.16)
Alirocumab 75 mg Q2W vs placebo	1.06 (0.92-1.22)	1.25 (0.87-1.81)	1.00 (0.74-1.34)
Alirocumab 150 mg Q2W vs placebo	1.25 (0.76-2.08)	NR	1.05 (0.40-2.75)
Alirocumab 300 mg QM vs placebo	1.26 (0.89-1.79)	1.17 (1.01-1.35)	1.03 (0.07-15.78)
Ezetimibe vs placebo	1.04 (0.89-1.21)	1.17 (0.68-2.00)	0.77 (0.44-1.36)

AE indicates adverse event; CI, confidence interval; NR, not reported; Q2W, every 2 weeks; QM, monthly.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on network meta-analyses, the PCSK9 inhibitors evolocumab and alirocumab were associated with reductions in LDL-C of 54% to 74% versus placebo and 26% to 46% versus ezetimibe in patients not adequately controlled by statins alone. Recognizing the limitations of indirect comparison, our synthesis of the available data shows a greater reduction with evolocumab in LDL-C versus alirocumab 75 mg Q2W with evidence also suggesting more intense LDL-C reduction versus alirocumab 150 mg Q2W. There was some evidence to suggest that evolocumab may also significantly increase HDLC and decrease non-HDL-C, ApoB, and Lp(a) levels in comparison to alirocumab and other treatments. Further research is needed into the effects of evolocumab and alirocumab on the risk of cardiovascular events.

Kommentare zum Review

Ein Großteil der eingeschlossenen Studien war von kurzer Dauer (häufig 12 oder 24 Wochen)
Die relevanten Effektschätzer sind gelb markiert, da Alirocumab nicht als Vergleichstherapie in Frage kommt.

Karatasakis A et al., 2017 [22].

Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials

Siehe auch:

Qian LJ et al., 2017 [34].

Fragestellung

We sought to examine the efficacy and safety of 2 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: alirocumab and evolocumab.

Methodik

Population:

- Adults with hypercholesterolemia

Intervention:

- PCSK9 antibodies: evolocumab, alirocumab

Komparator:

- No PCSK9 antibodies

Endpunkte:

All-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure exacerbation requiring hospitalization, stroke, coronary revascularization, neurocognitive adverse events, new onset or worsening of preexisting diabetes mellitus, increase in serum creatine kinase level, increase in serum alanine or aspartate aminotransferase levels, myalgia, and treatment-emergent serious adverse events, lipid end points.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov up to March 18, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Evolocumab used in 17 studies (39 treatment arms)
- Placebo most common control used (12 control arms), with ezetimibe used in 6 arms, and standard therapy in 1 arm
- Statin use:
 - Both treatment arms in 11 studies
 - Non-intensive in 2 studies
 - None in 3 studies

Charakteristika der Population:

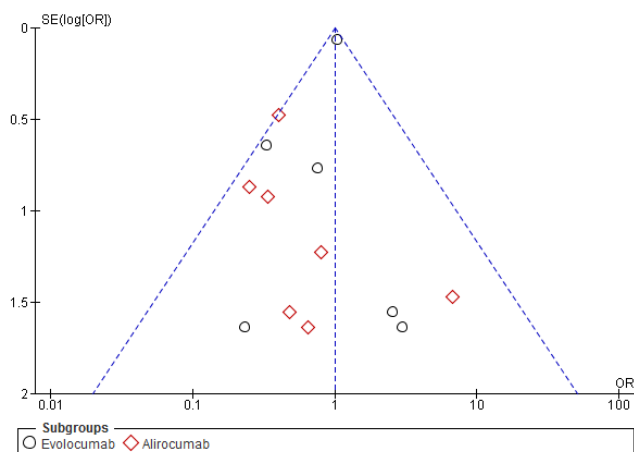
- Of the 17 relevant trials:
 - 3 studies only with patients intolerant to statins,
 - 2 studies with only heterozygous familial hypercholesterolemia,
 - 1 study with only homozygous familial hypercholesterolemia,
 - 1 study with coronary artery disease + hypercholesterolemia

Qualität der Studien:

- "Other Bias" in all studies detected (without explanation)
- 2 trials with incomplete outcome data.
- Not all items presented.

Studienergebnisse:

- All-cause Mortality: OR = 1,03 (95% CI; 0,90, 1,18)
- Funnel plot: all-cause mortality:



- Cardiovascular Mortality: OR = 1,04 (95% CI; 0,87, 1,24)
- Myocardial infarction: OR = 0,73 (95% CI; 0,64, 0,82)
- Stroke: OR = 0,79 (95% CI; 0,66, 0,95)
- Coronary revascularization: OR = 0,76 (95% CI; 0,70, 0,84)
- Unstable angina: OR = 0,98 (95% CI; 0,82, 1,17)
- Congestive heart failure exacerbation: OR = 0,99 (95% CI; 0,86, 1,13)
- Neurocognitive adverse events: OR = 1,26 (95% CI; 0,64, 2,48); I²=53%; P=0,10

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment with a PCSK9 inhibitor is well tolerated and improves cardiovascular outcomes. Although no overall benefit was noted in all-cause or cardiovascular mortality, such benefit may be achievable in patients with higher baseline lowdensity lipoprotein cholesterol.

Kommentare zum Review

Risk of Bias Assessment unvollständig: nicht alle Items angegeben. Bei allen Studien wurde „Other Bias“ beobachtet. Allerdings findet sich keine Ausführung zur Art dieses Bias.

Die Autoren berichten Interessenskonflikte von moderat bis beträchtlich.

Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

Squizzato A et al., 2017 [37].

PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis of phase II and III RCTs comparing PCSK9 inhibitors with control arms.

Methodik

Population:

- Patients with dyslipidemia at different cardiovascular risk

Intervention:

- PCSK9 Inhibitoren

Komparator:

- Any comparator

Endpunkte:

Lipid profile percentage variation, cardiovascular events, deaths, and adverse events (e.g., neurocognitive events)

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to January 2016: MEDLINE and the EMBASE electronic databases.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane criteria
- Statistical heterogeneity was evaluated using the I² statistic
- publication bias with Egger's test

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs (Evolocumab, Bococizumab, Alirocumab)
- 13 relevant RCTs (studies included patients treated with evolocumab)
- Follow-up Period: 12 to 52 weeks

Charakteristika der Population:

- One study was in patients affected by HoFH, 3 studies in patients affected by HeFH or with equivalent cardiovascular risk, 2 studies in patients with statin intolerance, 2 studies in patients statin-naive and 3 studies in patients unable to achieve LDL-C target level despite statin therapy. Of note, 4465 patients were enrolled, after participating in a phase II/III study on evolocumab, in two studies (OSLER 1 and 2), to perform a longer follow-up on safety and efficacy (indication: hypercholesterolaemia)

Qualität der Studien:

- Since all the studies were funded by the company developing the PCSK9 inhibitor, they were all deemed high risk of bias in the "other bias" category.

Studienergebnisse:

Evolocumab

- LDL-C: significant reduction (mean = -53.4%; 95% CI -58.6, -48.3; I² = 91%)
- Cardiovascular events: significant reduction (OR = 0.58; 95% CI 0.39, 0.87; I² = 0%)
- Death of any cause: (OR = 0.41; 95% CI 0.16, 1.05; I² = 0%)
- Safety: overall adverse events, OR 1.11 (95% CI 0.94, 1.32; I² = 50%); serious adverse events, 1.05 (95% CI 0.87, 1.27; I² = 0%); transaminase elevation, OR 0.75 (95% CI 0.51, 1.11; I² = 11%); CK elevation, 0.69 (95% CI 0.45, 1.04; I² = 0%); neurocognitive adverse events, OR 1.08 (95% CI 0.08, 15.58; I² = 77%)

Subanalysis statin intolerance

- Two studies, totaling 215 patients treated with evolocumab 420 mg 4 W, in one study in monotherapy, in the other on top of ezetimibe, were included in the analysis. Follow-up period was of 12 weeks.
- Overall, evolocumab is associated with a statistically significant reduction of LDL-C (mean = -41.7%; 95% CI -51.9, -31.5; I² = 66%), compared to control groups. There was one cardiovascular event although not in the treatment group analyzed here. There are no deaths observed in the follow-up period.
- Safety of evolocumab during active treatment, compared to control groups, was analyzed for the overall adverse events, OR 0.92 (95% CI 0.50, 1.71; I² = 0%); serious adverse events, transaminase elevation, and CK elevation were reported in only one of the two studies, and as such no analysis was carried out

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PCSK9 inhibitors are superior to currently available lipid lowering drugs in terms of laboratory outcome, i.e., lipid profile markers and, according to data available, on clinical efficacy outcomes. Inferences about the relative efficacy and safety of individual anti-PCSK9 moAbs cannot be made due to the lack of head-to-head comparisons

Kommentare zum Review

In die Evidenzsynopse wurden ausschließlich Ergebnisse von Studien mit Evocolumab aufgenommen. Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

Navarese EP et al., 2015 [32].

Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis

Siehe auch:

McDonagh M et al., 2016 [28]; Lipinski MJ et al., 2016 [25]; Li C et al., 2015 [24]; Li B et al., 2017 [23]; Zhang XL et al., 2015 [39].

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of PCSK9 antibodies in adults with hypercholesterolemia.

Methodik

Population:

- Adults with hypercholesterolemia

Intervention:

- PCSK9 antibodies: evolocumab, alirocumab, bococizumab

Komparator:

- no PCSK9 antibodies

Endpunkte:

- all-cause mortality and cardiovascular mortality; myocardial infarction, unstable angina
- increased serum creatine kinase level
- LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, lipoprotein(a)
- Serious AE

Recherche/Suchzeitraum:

- until April 2015 in MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, and Embase; TCTMD, EuroPCR, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results, the PCSK9 Education and Research Forum, and the American College of Cardiology Web site and major congress proceedings.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall 24 trials; only 11 with relevant intervention
- 10 trials with 12 wk follow-up, 1 trial with 52 follow-up
- Control group received
 - In 6 trials placebo
 - In 3 trials placebo + ezetimibe 10mg
 - In 2 trials ezetimibe 10 mg
- Intervention group received:
 - In 7 trials Evolocumab 140 mg Q2W and evolocumab 420 mg Q4W
 - In 4 trials Evolocumab 420 mg Q2W

Charakteristika der Population:

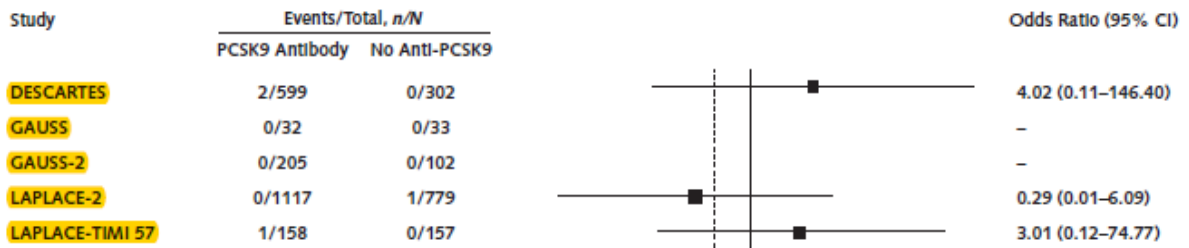
- Of the 11 relevant trials:
 - 6 trials with non-specified hypercholesterolemia (2/6 with statin-intolerant patients)
 - 1 trial with non-familial hypercholesterolemia,
 - 1 trial with non-specified familial hypercholesterolemia,
 - 2 trials with heterozygous familial hypercholesterolemia,
 - 1 trial with homozygous familial hypercholesterolemia

Qualität der Studien:

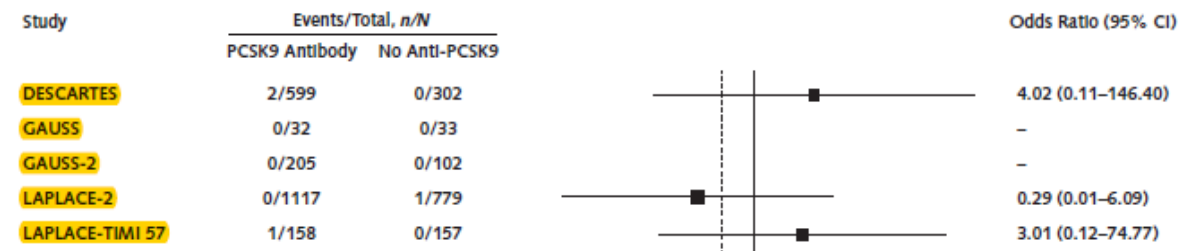
- Low – unclear risk of bias
- No publication bias was suggested by funnel plots or Egger regression test

Studienergebnisse:

- No separate pooling of studies by intervention
- All-cause Mortality:

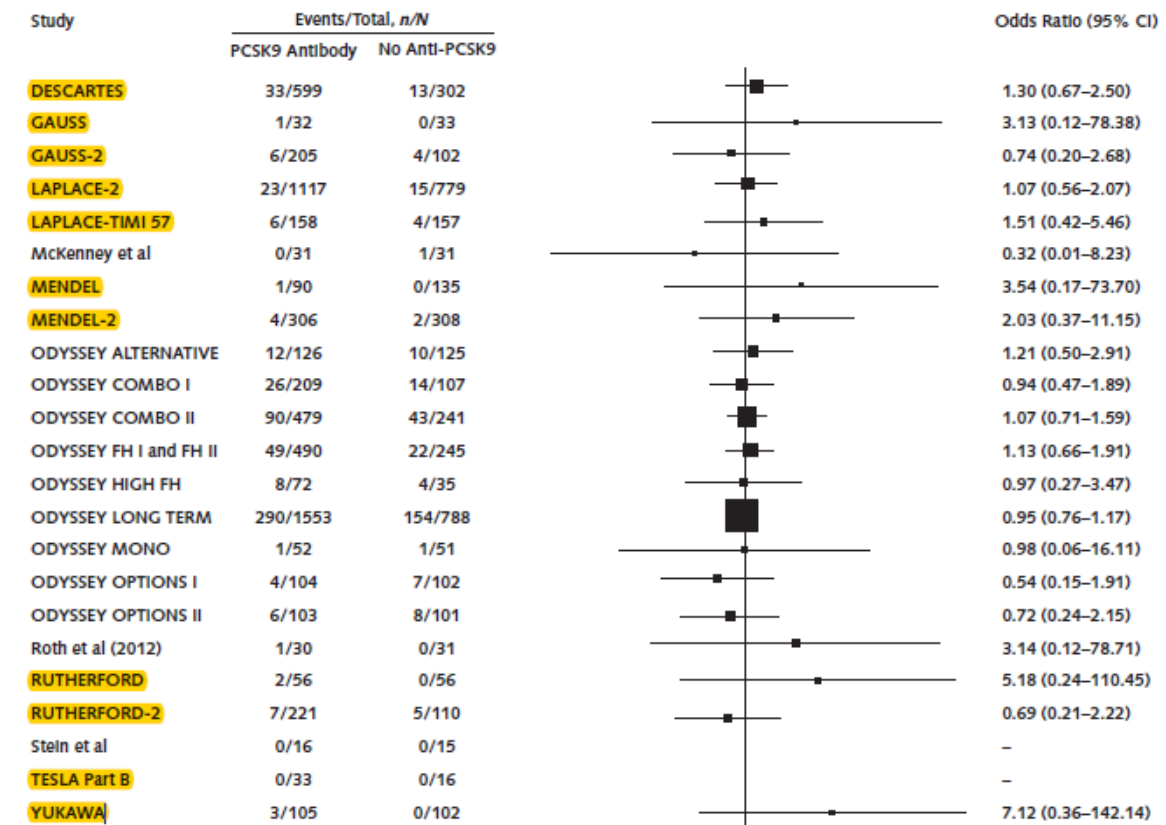


- Cardiovascular Mortality:



- Myocardial Infarction and unstable angina
 - 1 RCT (n=901): OR = 2.51 (95% CI; 0.06, 102.80)
- Safety: *Only highlighted studies with relevant intervention*

Figure 5. Serious adverse events.



Anmerkung/Fazit der Autoren

PCSK9 antibodies seem to be safe and effective for adults with dyslipidemia.

Kommentare zum Review

- Bedeutsame Heterogenität in den Lipidanalysen wurde nicht thematisiert
- In den Reviews wurden einige Studien mit einem sehr kurzen Follow-up von 12 Wochen eingeschlossen, was geringe Ereignisraten in den Studien und verzerrte Effektschätzer zur Folge haben könnte
- Ergebnisse nicht stratifiziert nach PCSK9-Inhibitoren und Hypercholesterinämie-Typ dargestellt
- Als Sicherheits-EP nur SAE für ausgewertet
- Gleiches Fazit in anderen Reviews zu der Fragestellung:
 - McDonagh M et al., 2016;
 - Lipinski MJ et al., 2016;
 - Li C et al., 2015;
 - Li B et al., 2017;
 - Zhang XL et al. 2015.
- In Zhang et al. waren vergleichbare Studien enthalten, allerdings wurden dort von den Autoren gepoolte Schätzer für Evolocumab berichtet (any treatment emergent adverse events (TEAEs) vs. Placebo: relative risk (RR): 1.07, 95 % CI:0.95 to 1.21) or ezetimibe (RR: 0.92, 95 % CI: 0.84 to 1.01)

AlHajri L et al., 2017 [1].

The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review.

Fragestellung

To evaluate the efficacy of evolocumab among various populations with hypercholesterolemia.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with hyperlipidemia

Intervention:

- Evolocumab

Komparator:

- Other antidyslipidemic agents

Endpunkt:

- Nicht präspezifiziert, siehe Ergebnisteil.

Recherche/Suchzeitraum:

- ProQuest Health & Medical Complete, Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed searched to retrieve relevant studies between the year 2012 and 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

Charakteristika der Population:

- Patients with established diagnosis of dyslipidemia.
- Some of these studies used various doses and frequencies of evolocumab, while others investigated one dose only.
- Some studies compared evolocumab with other lipid-lowering agents, while others used placebo as a comparator.

Qualität der Studien:

- All studies had a score above 3 (= high quality)

Studienergebnisse:

- Descriptive analysis:
 - All studies demonstrated a statistically significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in the groups that received evolocumab compared with the comparator groups ($p < 0.05$).
 - The decline in LDL-C levels from baseline in the majority of studies ranged from 40% to 80%, whether used alone or in combination with other agents.
 - Also, high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and apolipoprotein B were improved with the use of evolocumab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of this systematic review decipher the efficacy of evolocumab in dyslipidemia. In fact, the findings brought to light the manifold benefits of the medication for various lipid parameters and subfractions which are receiving more attention lately due to their close association with cardiovascular risks. Furthermore, evolocumab provides an alternative for patients who have refractory disease or develop intolerable side effects, therefore overcoming the stumbling block and helping to achieve optimal lipid management. Finally, the investigated populations represent a broad spectrum of patients (with and without known genetic disorders), hence future studies focusing on substantial populations will provide ample opportunity to learn more about the most responsive population.

Kommentare zum Review

Nußbaumer B et al, 2016 [33].

Ezetimibe-Statin Combination Therapy

Fragestellung

To study the efficacy and safety of ezetimibe-statin combination therapy in comparison to statin monotherapy in terms of the prevention of cardiovascular events in hyperlipidemic patients with atherosclerosis and/or diabetes mellitus.

Methodik

Population:

- patients of any age with hyperlipidemia and overt atherosclerosis and/or diabetes mellitus

Intervention:

- ezetimibe-statin combination therapy

Komparator:

- statin monotherapy

Endpunkt:

- cardiovascular morbidity, cardiovascular mortality, all-cause mortality, quality of life, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 1995 to July 2015 in PubMed, the Excerpta Medica Database (EMBASE), the Cochrane Library, and the ClinicalTrials.gov registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs

Qualität der Studien:

- One study was classed as having a low risk of bias, five an unclear risk of bias and three a high risk of bias

Studienergebnisse:

- Cardiovascular morbidity (different composite or single endpoints): It was not possible to perform a meta-analysis because either the endpoint were too different or no results were available in the studies
- Ezetimibe-statin combination therapy was associated with a lower risk of cardiovascular events than statin monotherapy: 33% of the patients treated with ezetimibe and a statin, and 35% of those treated with a statin alone, had a cardiovascular event within seven years (number needed to treat [NNT]: 50 over 7 years).
- Combination therapy was also significantly more effective in preventing a composite endpoint consisting of death due to cardiovascular disease, nonfatal myocardial infarction, unstable angina pectoris, coronary revascularization, and nonfatal stroke (hazard ratio [HR] 0.94, 95% confidence interval [0,89; 0,99]; p = 0.016).

- Diabetic patients benefited from combination therapy rather than monotherapy with respect to cardiovascular morbidity (HR 0.87 [0.78; 0.94]). On the other hand, the addition of ezetimibe to statin therapy did not lessen either cardiovascular or overall mortality.
- Serious undesired events occurred in 38% of the patients taking ezetimibe and a statin and in 39% of the patients taking a statin alone (n.s.).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In high-risk patients with an acute coronary syndrome, combination therapy with ezetimibe and a statin lowered the risk of cardiovascular events in comparison to statin monotherapy. The risk of dying or suffering an adverse drug effect was similar in the two treatment groups.

Kommentare zum Review

Die Ergebnisse des SRs werden dominiert durch eine sehr große Studie (IMPROVE-IT), in der Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen waren.

Luo L et al, 2015 [26].

Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe–statin combination therapy with statin monotherapy.

Methodik

Population:

- >18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines

Intervention:

- Coadministration of ezetimibe and statins (treatment duration>4 weeks)

Komparator:

- statin monotherapy (treatment duration>4 weeks)

Endpunkt:

- serious AE, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT) ≥ 3 x upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST) ≥ 3 x ULN, gastrointestinal AE, and patients with creatine kinase (CK) >10 x ULN

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2002 to April 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

- Publication bias: not assessed
- Heterogenitätsanalyse: χ^2 test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCTs
- Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6)

Study	Participants	Duration	Intervention				Hypertension		DM	
			E + S		S		E + S	S	E + S	S
			Dose (mg)	num	Dose (mg)	num	num	num	num	num
Ballantyne <i>et al.</i> 2003 ⁵	PHC	12 w	E10+A10,20,40,80	255	A10,20,40,80	248	85	80	17	11
Melani <i>et al.</i> 2003 ⁷	PHC	12 w	E10+P10,20,40	204	P10,20,40	205	66	64	11	14
Kerzner <i>et al.</i> 2003 ⁶	PHC	12 w	E10+L10,20,40	192	L10,20,40	220	53	64	12	19
Feldman <i>et al.</i> 2004 ⁹	HC	6 w	E + S10,20,40	457	S20	253	NR	NR	NR	NR
Bays <i>et al.</i> 2004 ⁸	PHC	12 w	E + S10,20,40,80	609	S10,20,40,80	622	NR	NR	NR	NR
Goldberg <i>et al.</i> 2004 ¹⁰	PHC	12 w	E + S10,20,40,80	353	S10,20,40,80	349	NR	NR	NR	NR
Cruz-Fernandez <i>et al.</i> 2005 ¹³	HC, CHD	6 w	E10+A10,20	220	A10,20	230	127	124	38	41
Barrios <i>et al.</i> 2005 ¹²	PHC, CHD or AS	6 w	E10+S20	221	A20	214	141	116	59	53
Ballantyne <i>et al.</i> 2005 ¹¹	HC	6 w	E + S10,20,40,80	951	A10,20,40,80	951	NR	NR	NR	NR
Farnier <i>et al.</i> 2005 ¹⁴	HC, CHD	6 w	E + S10,20	181	S10,20	191	NR	NR	22	37
Catapano <i>et al.</i> 2006 ¹⁵	HC	6 w	E10+S20,40,80	1474	R10,20,40	1477	NR	NR	NR	NR
Zubaid <i>et al.</i> 2008 ¹⁸	PHC, CAD	6 w	E10+S20	74	S20	70	29	30	21	26
Conard <i>et al.</i> 2008 ¹⁶	HC	6 w	E10+A20	98	A40	98	89	87	NR	NR
Leiter <i>et al.</i> 2008 ¹⁷	HC	6 w	E10+A40	288	A80	291	266	273	155	153
Robinson <i>et al.</i> 2009 ²⁰	MS, HC	6 w	E10+S20,540	457	A10,20,40	686	NR	NR	236	381
Farnier <i>et al.</i> 2009 ¹⁹	HC	6 w	E10+S20	314	R10	304	203	189	95	78
Foody <i>et al.</i> 2010 ²²	HC	12 w	E10+S20,540	516	A10,20,40	773	NR	NR	NR	NR
Averna <i>et al.</i> 2010 ²¹	HC, CHD	6 w	E10+S20	60	S40	60	NR	NR	77	97
Bays <i>et al.</i> 2011 ²³	HC	6 w	E10+R5,R10	221	R10,R20	219	NR	NR	NR	NR
Hing Ling <i>et al.</i> 2012 ²⁴	PHC	6 w	E10+S40	120	A40	130	NR	NR	42	45

num, number; PHC, primary hypercholesterolaemia; HC, hypercholesterolaemia; CHD, coronary heart disease; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; MS, metabolic syndrome; AS, atherosclerosis; E, ezetimibe; S, simvastatin; A, atorvastatin; R, rosuvastatin; L, lovastatin; P, pravastatin; F, fluvastatin; w, week; NR, not reported.

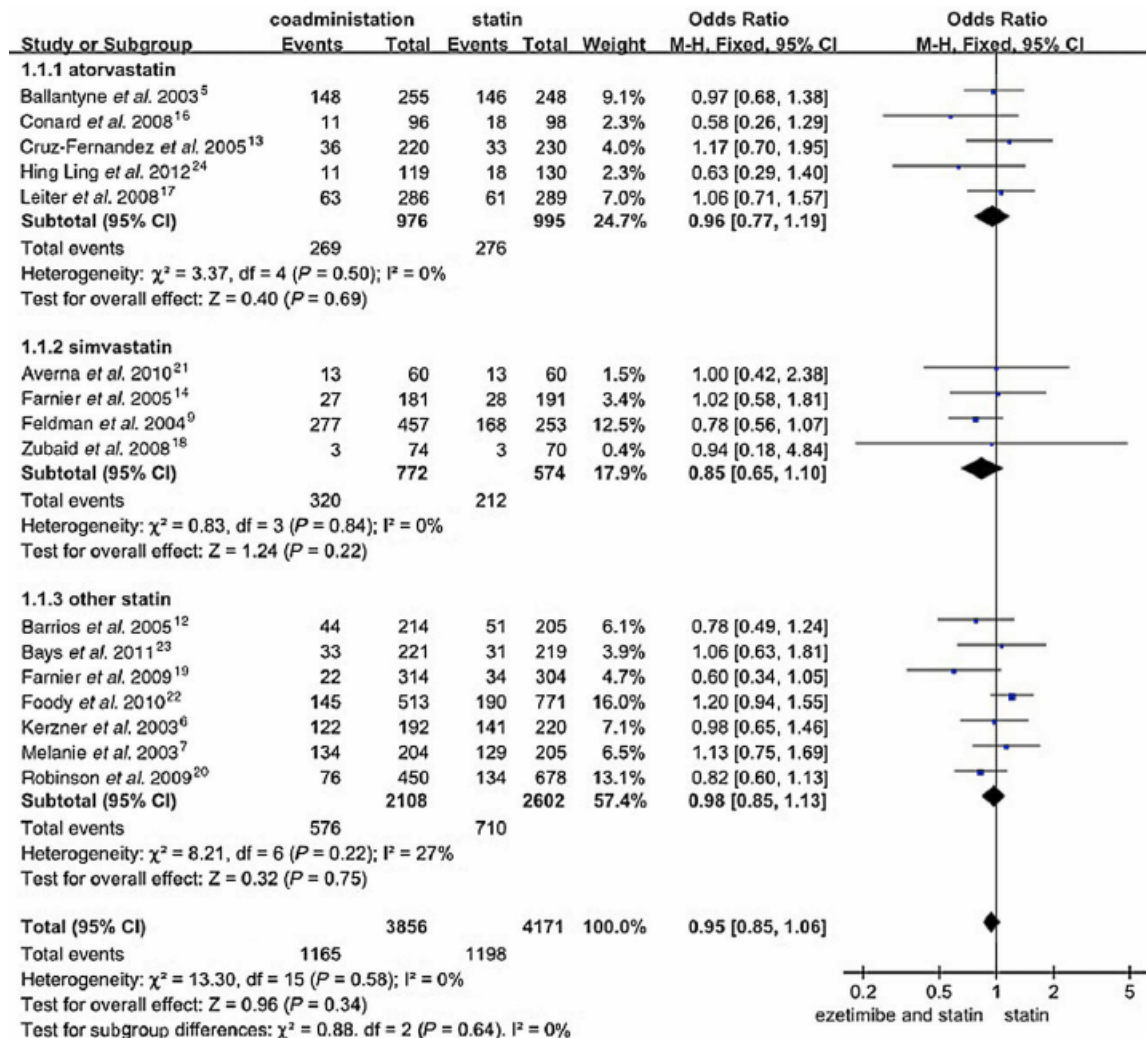
Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Averna <i>et al.</i> 2010 ²¹	+			+	+		
Ballantyne <i>et al.</i> 2003 ⁵	+				+		
Ballantyne <i>et al.</i> 2005 ¹¹	+				+		
Barrios <i>et al.</i> 2005 ¹²	+		+		+		
Bays <i>et al.</i> 2004 ⁸	+		+		+		
Bays <i>et al.</i> 2011 ²³	+		+		+		
Catapano <i>et al.</i> 2006 ¹⁵	+				+		
Conard <i>et al.</i> 2008 ¹⁶	+				+		
Cruz-Fernandez <i>et al.</i> 2005 ¹³	+				+		
Farnier <i>et al.</i> 2005 ¹⁴	+				+		
Farnier <i>et al.</i> 2009 ¹⁹	+				+		
Feldman <i>et al.</i> 2004 ⁹	+				+		
Foody <i>et al.</i> 2010 ²²	+				+		
Goldberg <i>et al.</i> 2004 ¹⁰	+				+		
Hing Ling <i>et al.</i> 2012 ²⁴	+				+		
Kerzner <i>et al.</i> 2003 ⁶	+				+		
Leiter <i>et al.</i> 2008 ¹⁷	+				+		
Melani <i>et al.</i> 2003 ⁷	+				+		
Robinson <i>et al.</i> 2009 ²⁰	+				+		
Zubaid <i>et al.</i> 2008 ¹⁸	+				+		

Studienergebnisse:

Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in:

- Total adverse Events:



- serious adverse events (2% vs 1.6%, $p=0.81$),
- treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%, $p=0.22$),
- gastrointestinal adverse events (5% vs 4%, $p=0.08$),
- allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%, $p=0.33$),
- creatine kinase(CK) >10x upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%, $p=0.86$),
- alanine aminotransferase(ALT) $\geq 3x$ ULN (0.5% vs 0.4%, $p=0.96$),
- aspartate aminotransferase(AST) $\geq 3x$ ULN (0.4% vs 0.4%, $p=0.58$).

In the subgroup analysis of the different statins there was only one significant effect: Treatment with other statins alone was associated with a significant reduction in gastrointestinal adverse events compared with combination of ezetimibe and statins (95% CI, 1.10–2.02; $P = 0.01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The incidence of AE was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.

Kommentare zum Review

- PatientInnen mit gemischter Dyslipidämie nicht untersucht
- Angaben zu conflict of interest und Finanzierung fehlen

Jiang Z et al, 2014 [21].

Efficacy and Safety of Pitavastatin versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Siehe auch:

Ma N et al., 2015, [27].

Fragestellung

The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin

Methodik

Population:

- Patients with primary hypercholesterolaemia (PHC) or mixed dyslipidaemia (without co-morbidities)

Intervention:

- Pitavastatin

Komparator:

- Simvastatin

Endpunkt:

- LDL-C, TC, TG and HDL-C

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias
- Publication bias: funnel plot
- Heterogenitätsanalyse: Chi-square test; fixed-effects model if I² value was ≤50 %, random-effects model if I² statistic was >50 %

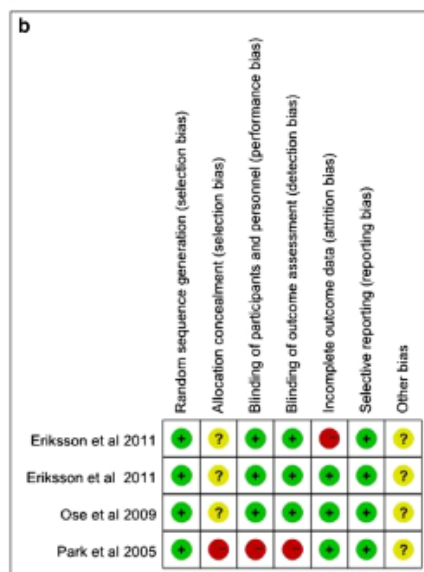
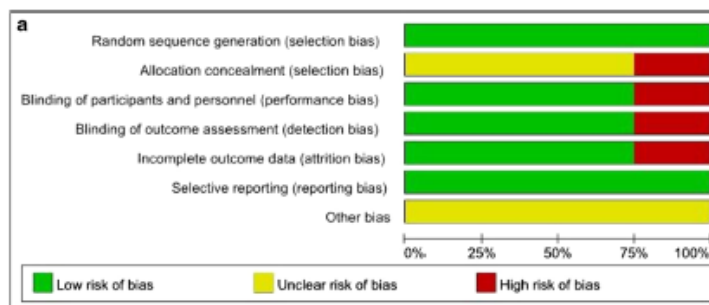
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs
- 2 studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin
- 3 trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin
- metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects

Qualität der Studien:

Fig. 2 Methodological quality assessment of included studies based on two researcher's judgments (a, b). Data were presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse:

- similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C: mean difference - 0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02
- Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C
- most common AE: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia
- none of the AE differed significantly between groups
- numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage

Anmerkung/Fazit der Autoren

In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits.

Kommentare zum Review

- Study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China
- No conflicts of interest to disclose

3.4 Leitlinien

NICE, 2008 [31].

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

Last update: **Dezember 2017**

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline gives recommendations to clinicians and others about diagnosis; identification strategies; drug, specific and general treatments; and assessment and monitoring of FH.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren
- Update: Zuletzt im Dezember 2017; ein Addendum existiert bereits in Form einer Konsultationsfassung
- November 2017: The evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.
- Nicotinic acid has been removed from the recommendations.
- A new recommendation cross-referring to the technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab has been added to section 1.3.1.
- July 2016: Recommendations 1.3.1.4–1.3.1.9 have been replaced and are adapted from Ezetimibe for treating primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (NICE technology appraisal 385). TA385 has replaced TA132, the original source for these recommendations. They have been changed to remove reference to non-familial hypercholesterolaemia, which TA385 also covers.
- Minor changes since publication
- December 2017: The definition of high-intensity statin was amended.

Recherche/Suchzeitraum:

Suchzeitraum der ersten LL-Version: bis Ende 2007

LoE

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

GoR

To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen nicht direkt mit Literaturstellen verknüpft

Drug Treatment

1.3.1.2 Offer a high-intensity statin with the lowest acquisition cost as the initial treatment for all adults with FH and aim for at least a 50% reduction in LDL- C concentration from the baseline measurement. [2017]

1.3.1.3 The dose of statin should be increased to the maximum licensed or tolerated dose to achieve a recommended reduction in LDL- C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL- C concentration before treatment). [2008]

1.3.1.4 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous- familial hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated ^[2]. [2016]

1.3.1.5 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous- familial hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9) ^[2]. [2016]

1.3.1.6 Ezetimibe, co- administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous- familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when^[2] serum total or low- density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.8) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9) and a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered. [2016]

1.3.1.8 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment according to national guidance on managing cardiovascular disease in the relevant populations^[2]. [2016]

1.3.1.9 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy^[2]. [2016]

1.3.1.13 For recommendations on managing primary heterozygous familial hypercholesterolaemia in people whose LDL-C levels are not adequately controlled despite maximal tolerated lipid-lowering therapy, see the NICE technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab. [2017]

1.3.1.14 Adults with FH with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin) or a fibrate to reduce their LDL-C concentration. [2008, amended 2017]

1.3.1.16 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together. [2008, amended 2017]

LDL-lowering apheresis

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry. [2008]

[2] NICE technology appraisal guidance 385

Jacobson TA et al., 2015 [18].

National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1-Full Report

Jacobson TA et al., 2015 [19].

National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The leadership of the National Lipid Association convened an Expert Panel to develop a consensus set of recommendations for patient-centered management of dyslipidemia in clinical medicine

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- **NLA Part 1:**
 - Developed by an Expert Panel of the National Lipid Association (NLA)
 - Main elements of recommendations made available to the public and other organizations involved with the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) to solicit input during an open comment period. Comments and suggestions collated for consideration and adjudication by the panel in formulating the final set of recommendations
 - Evidence base derived from randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses of results from RCTs, and review of results from observational, genetic, metabolic, and mechanistic studies.
- **NLA Part 2:**
 - Intended as expansion to Part 1, particularly where the evidence base is less robust or is lacking results from RCTs on clinical ASCVD events to guide clinical decisions
 - Initial draft made available to the public for an open comment period; comments and suggestions were then collated for adjudication by the NLA Expert Panel members, and final recommendations were presented to the NLA Board for approval.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR

Evidence grading: strength of recommendation*	
Grade	Strength of recommendation
A	Strong recommendation There is high certainty based on the evidence that the net benefit [†] is substantial
B	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
C	Weak recommendation There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit
D	Recommend against There is at least moderate certainty based on the evidence that it has no net benefit or that the risks/harms outweigh benefits
E	Expert opinion There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the expert panel recommends
N	No recommendation for or against There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting

Taken from Jacobson et al.¹ Originally published in James et al.² and Stone et al.³

*The system was adapted as a hybrid of the National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) rating system (NHLBI cardiovascular-based methodology) used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines³ and adapted from the original GRADE system of evidence rating.¹³

†Net benefit is defined as benefits minus risks/harms of the service/intervention.

Evidence grading: quality of evidence

Type of evidence	Quality rating*
Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	High
RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed nonrandomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies 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	Moderate
RCTs with major limitations Nonrandomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies 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.	Low

RCT, randomized controlled trial.

This was the system used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines³ that were published in the 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel members appointed to the Eighth Joint National Committee.²

Taken from Jacobson et al.¹ Originally published in James et al.² and Stone et al.³

*The evidence quality rating system used in this guideline was developed by the National Heart, Lung, and Blood Institute's (NHLBI's) Evidence-Based Methodology Lead (with input from NHLBI staff, external methodology team, and guideline panels and work groups) for use by all the NHLBI cardiovascular disease guideline panels and work groups during this project. As a result, it includes the evidence quality rating for many types of studies, including

Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Keine detaillierte Beschreibung der Literaturrecherche (u.a. fehlen Datenbanken und Recherchedatum)
- Keine Beschreibung formaler Konsenstechniken.

Empfehlungen

Recommendations for application of lifestyle and drug therapies intended to reduce morbidity and mortality associated with dyslipidemia

Recommendations	Strength	Quality
For patients at low or moderate risk, lifestyle therapy should be given a trial of at least 3 mo before initiation of drug therapy.	E	Moderate
For patients at very high risk and selected patients at high risk (those unlikely to reach goal with lifestyle alone), drug therapy may be started concurrently with lifestyle therapy.	E	Low
Referral to an RDN is recommended to facilitate dietary modification and to an exercise specialist for guided instruction on a suitable exercise program.	A	Moderate
Dietary adjuncts including plant sterols and stanols and viscous fibers can be considered for use by patients when sufficient progress is not made toward achieving atherogenic cholesterol goals with initial lifestyle therapies.	B	Moderate
After atherogenic cholesterol targets are achieved with lifestyle therapies, responses should continue to be monitored at intervals of 6–12 mo.	E	Low
Before initiation of atherogenic cholesterol-lowering drug therapy, the clinician should discuss with the patient the treatment objectives, potential adverse effects, possible interactions with other drugs or dietary supplements, lifestyle and medication adherence, and patient preferences as well as convey that alternative agents and regimens are available in the event of side effects.	E	Low
Clinicians may prefer to prescribe drug therapy (mainly statins) to patients with lower levels of risk or atherogenic cholesterol than outlined by the NLA Expert Panel, based on clinical judgment and patient preferences.	E	Low
First-line cholesterol-lowering drug therapy, unless contraindicated, is moderate- to high-intensity statin. The statin dosage may be increased or the patient switched to a more efficacious agent, if goal levels of atherogenic cholesterol are not achieved.	A	High
Nonstatin drug therapy (cholesterol absorption inhibitors, bile acid sequestrants, fibric acids, long-chain omega-3 fatty acid concentrates, and nicotinic acid) may be considered for patients with contraindications for, or intolerance to, statin therapy.	A	High
Combination drug therapy with a statin plus a second (or third) agent that further lowers non-HDL-C and LDL-C may be considered for patients who have not attained their atherogenic cholesterol levels after the maximum tolerated statin dosage has been reached and for those who have contraindications or are intolerant to statin therapy.	A	Moderate
If drug therapy is used, at least a 30% reduction in atherogenic cholesterol should be targeted.	A	Moderate
After atherogenic cholesterol-lowering targets are achieved with drug therapy, response to therapy should be monitored within 4–12 mo.	E	Low
For patients with very high triglycerides (≥ 500 mg/dL), the primary objective of therapy is to lower the triglyceride level to < 500 mg/dL to reduce the risk of pancreatitis.	A	Moderate
For patients with high triglycerides (200–499 mg/dL), the primary objective of therapy is to lower levels of non-HDL-C and LDL-C to reduce risk for an ASCVD event.	B	Low
Lifestyle interventions are key to efforts to reduce triglycerides. When drug therapy is indicated, an agent that primarily lowers triglycerides should be considered for patients with triglycerides ≥ 1000 mg/dL, a triglyceride-lowering agent or a statin may be reasonable for patients with triglycerides 500–999 mg/dL, and a statin should generally be first-line drug therapy for patients with triglycerides 200–499 mg/dL.	E	Moderate
In patients with statin intolerance, strategies such as limiting the daily dosage and modified regimens may be considered. If the patient still cannot tolerate the statin, a nonstatin drug alone or in combination with another cholesterol-lowering agent may be considered.	E	Moderate
Glucose or glycated hemoglobin should be checked before initiation of statin therapy and within 1 y afterward in those with diabetes risk factors.	E	Moderate
For selected patients with severe hypercholesterolemia, an alternative goal is to lower atherogenic cholesterol levels by at least 50%. LDL apheresis may be considered for selected patients.	B	Moderate
Very aggressive therapy to lower atherogenic cholesterol levels to values well below goal thresholds may be considered for patients with progressive atherosclerosis or recurrent events, despite receiving high-intensity statin therapy. Other potential causes should also be investigated and nonlipid risk factors should be well controlled.	E	Low

LDL Apheresis

NLA criteria from Expert Panel on FH	FDA-approved indication
<p>LDL apheresis may be considered for the following patients who, after 6 mo, do not have adequate response to maximum tolerated drug therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Functional homozygous FH with LDL-C ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL) • Functional heterozygous FH with LDL-C ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL) and 0 to 1 risk factors • Functional heterozygous FH with LDL-C ≥ 200 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 230 mg/dL) and high risk characteristics, such as 2 risk factors or high lipoprotein (a) ≥ 50 mg/dL using an isoform-insensitive assay • Functional heterozygous FH with LDL-C ≥ 160 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 190 mg/dL) and very high risk characteristics (established CHD, other cardiovascular disease, or diabetes) 	<p>LDL apheresis is considered medically necessary when patients have failed diet and maximum drug therapy from at least 2 separate classes of hypolipidemic drugs for at least 6 mo in addition to any 1 of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homozygous FH with LDL-C ≥ 500 mg/dL • Heterozygous FH with LDL-C ≥ 300 mg/dL • Functional heterozygous FH with LDL-C ≥ 200 mg/dL in patients with coronary artery disease
<p>CHD, coronary heart disease; FDA, Food and Drug Administration; FH, familial hypercholesterolemia; LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, LDL cholesterol; NLA, National Lipid Association; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol.</p> <p>*The NLA criteria^{253,337} are more inclusive than the FDA-approved indication criteria. Clinicians should be aware of this with regard to reimbursement.</p>	

Statin intolerance and side effects

- Symptoms in patients with statin intolerance may improve when the patient is switched to a different statin
- Other strategies:
 - Limiting the daily dosage and modified regimens such as every other day or once weekly dosing with statins that have a long half-life
 - Switching to an alternative concomitant therapy to enhance statin tolerance
 - For patients who cannot tolerate a statin with the previous strategies; a nonstatin drug alone or in combination with another cholesterol-lowering agent may be considered³²¹

198. Maki K, Bays H, Dicklin M. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6:413–426.

313. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369:1090–1098 Erratum in *Lancet.* 2007;370:220.

314. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–1574 Erratum in *N Engl J Med.* 2010;362:1748.

315. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1580–1584.

316. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. 2011;217:492–498.

321. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2014; 160:468–476.

SIGN, 2017 [35].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline has attempted to devise effective strategies for the reduction of CVD that take a combined approach using both 'high-risk' and population approaches.

Separater Abschnitt zur familiären Hypercholesterolaemia und gemischten Dyslipidämie

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Evidence to Decision (EtD) tool zur Generierung von Empfehlungen
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

Recherche/Suchzeitraum:

- Update der Evidenz mit Suche von 2009-2015 in CENTRAL, National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane Library
- Zusätzlich Evidenz konnte von den Entwicklungsgruppe eingebracht werden

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

Lipid Lowering

STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Individual RCTs have established that primary prevention with statins reduces major clinical end points. A meta-analysis of 18 trials, including almost 57,000 individuals, demonstrated the magnitude of the clinical effectiveness of this therapy, mostly in those identified as being at relatively high risk of coronary events due to existing risk factors.²¹⁶ **(1++)**

In individual patient data meta-analysis of 70,025 statin trial participants, first major vascular events were reduced by 25% per 1 mmol/l lower LDL cholesterol, similar to that achieved in those with pre-existing CHD (21% reduction per 1 mmol/l lower LDL cholesterol).²⁵ **(1++)**

- R** Adults who are assessed as being at high cardiovascular risk, but with no established CVD, should be offered treatment with atorvastatin 20 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and their responsible clinician. In those already taking an alternative regimen due to reported intolerance with atorvastatin, there is no need to change their current regimen.

STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITH ESTABLISHED CARDIOVASCULAR DISEASE

Individuals with established CVD are at higher risk of future cardiovascular events than those without previous vascular disease. A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials of statin therapy showed an annual rate of major vascular events of 1.8% in untreated individuals without previous CVD compared with 5.6% in individuals with established CHD. While CVD event rates are now lower due to secular declines this demonstrates that individuals with CVD are likely to be at significantly higher risk than most individuals without CVD who are estimated to be eligible for preventive treatment by means of formal risk calculation.²⁵ **(1++)**

- R** All patients with established atherosclerotic cardiovascular disease should be offered intensive statin therapy with atorvastatin 80 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and responsible clinician.
- ✓ Consider a lower dose of atorvastatin in patients at increased risk of adverse effects or drug-drug interactions.

EZETIMIBE

The IMPROVE-IT trial investigated the effect of adding 10 mg daily ezetimibe to 40 mg daily simvastatin in 18,144 patients following recent ACS with a baseline LDL cholesterol 1.3–2.6 mmol/l on lipid-lowering therapy, or 1.3–3.2 mmol/l without therapy.²¹² During the trial, LDL cholesterol was 0.4 mmol/l lower on ezetimibe plus simvastatin than simvastatin monotherapy. Over a median of six years, the primary end point (composite of cardiovascular death, non-fatal MI, unstable angina requiring rehospitalisation, coronary revascularisation, or non-fatal stroke) was reduced by 6.4% with an HR of 0.94 (95% CI 0.89 to 0.99, p=0.016). No notable side effects occurred. **(1++)**

- R** Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should only be considered for primary prevention in patients at elevated CVD risk in whom statin therapy is contraindicated, and in patients with familial hypercholesterolaemia.
- R** Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should be considered for secondary prevention in combination with maximum tolerated statin therapy if LDL cholesterol is considered to be inadequately controlled.

Fibrates

Fibrates are primarily used for lowering triglycerides. Their LDL-cholesterol lowering effects are generally in the range of 10% or less in persons with primary hypercholesterolemia. Trials of fibrate therapy were mostly undertaken in the era prior to routine statin treatment.

R Fibrates are not routinely recommended for primary or secondary prevention of cardiovascular disease.

✓ Individuals with:

- CVD or who are at high cardiovascular risk, and
- marked hypertriglyceridaemia, and
- low HDL cholesterol level

should be considered for treatment with a fibrate.

Nicotinic Acid

Nicotinic acid, or niacin, is a powerful HDL-cholesterol-raising agent.²⁶³ Two forms of niacin are available, crystalline immediate release which is taken three times daily and modified (extended) release taken once daily. Elevations of 15–35% in HDL cholesterol are reported following dosing with 1–3 g of the drug in its crystalline form, and are usually accompanied by a drop of 20–30% in LDL cholesterol and of 35–50% in triglyceride.²⁶⁴ An RCT that compared the efficacy and safety of treatment with 1.5 g/day of immediate-release (IR) with modified-release (MR) niacin found similar effects on lipids for both preparations.²⁶⁵ **(1+, 4)**

R Nicotinic acid is not recommended for cardiovascular risk reduction in any group.

PCSK9 Inhibitors

A meta-analysis of 25 short-term studies reported that monthly evolocumab (420 mg) significantly reduced LDL cholesterol by -54.6% compared with placebo (95% CI -58.7 to 50.5%), although significant heterogeneity was noted, $I^2=80.4\%$, and by -36.3% (95% CI 38.8 to -33.9%) compared with ezetimibe. There was an increase in HDL cholesterol of 7.6% (95% CI 5.7 to 9.5%) compared with placebo and 6.4% (95% CI 4.3 to 8.4%) compared with ezetimibe. Fortnightly administration of 140 mg evolocumab led to even greater LDL reductions than 420 mg monthly treatment compared with placebo (-60.4%, 95% CI -68.8% to -52.0%). Fortnightly alirocumab (50 to 150 mg) lowered LDL cholesterol by -52.6% (95% CI -58.2 to 47.0%) compared with placebo, by -29.9% (95% CI -32.9 to -26.9%) compared with ezetimibe, and increased HDL cholesterol by 8.0% (95% CI 4.2 to 11.7%) compared with placebo. There was a synergistic effect in those already receiving statin therapy.²³⁸ **(1++)**

R PCSK9 inhibitors should be considered in patients at high risk of vascular events with cholesterol levels remaining above target levels despite other tolerated lipid-lowering therapy.

Familiäre Hypercholesterinämie

Patients with FH based on clinical or genetic evidence should be considered for aggressive statin therapy, irrespective of their calculated cardiovascular risk. Their total cholesterol and LDL cholesterol will usually exceed 8 mmol/l and 4.9 mmol/l respectively and may be substantially higher than this. **(1++)**

Ezetimibe may be added to maximally-tolerated statin therapy where adequate cholesterol lowering has not been achieved with the statin alone, or given as monotherapy in those in whom statin therapy is contraindicated.^{236,237} **(4)**

Results of the IMPROVE-IT trial indicated that combination therapy with ezetimibe plus a statin is more clinically effective than a statin alone as shown by lower LDL cholesterol and reduced cardiovascular events.²¹² While this trial was conducted in patients with a recent ACS, not FH, and while the baseline LDL-cholesterol level in trial participants was considerably lower than is seen in FH (resulting in a smaller absolute reduction (0.4 mmol/l) in LDL cholesterol), results were consistent with large metaanalyses of statin therapy. Extrapolated to a 1 mmol/l reduction in LDL cholesterol, IMPROVE-IT yielded a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the meta-analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).²⁵ **(1++)**

A NICE technology appraisal notes that combination therapy with ezetimibe and a statin is an option for the treatment of FH.²³⁶ **(4)**

R Individuals with familial hypercholesterolaemia should be offered statin therapy regardless of their calculated cardiovascular risk and may be considered for combination therapy with ezetimibe where LDL cholesterol-lowering is inadequate on maximally-tolerated statin therapy, or for monotherapy where statins are contraindicated.

R Individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia and elevated LDL cholesterol despite statin monotherapy or statin/ezetimibe combination therapy should be considered for a PCSK9 inhibitor.

Gemischte Dyslipidämie

A number of clinical trials have shown that LDL-cholesterol lowering with statins reduces the risk of vascular events (myocardial infarction, stroke and coronary revascularisation) in participants with diabetes with raised LDL cholesterol.^{281,282} The greater the LDL-cholesterol reduction, the greater the benefit.²⁸³ **(1++, 1+)**

The largest vascular end-point trial undertaken with fibrates (FIELD, conducted in participants with diabetes with total-cholesterol/HDL-cholesterol ratio of 4.0 or more and/or plasma triglyceride of 1.0–5.0 mmol/l) provided limited evidence for their benefit in a similar diabetic cohort.²⁸⁴ Although treatment with fenofibrate did not significantly reduce the risk of a coronary event, it produced a 24% relative reduction ($p=0.01$) in risk of non-fatal MI. There was a non-significant rise in coronary deaths, but overall cardiovascular disease events (fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke and coronary and carotid revascularisation) fell by 11% ($p=0.35$). Fenofibrate treatment resulted in less albuminuria progression ($p=0.002$) and fewer cases of retinopathy requiring laser treatment ($p=0.0003$). Pancreatitis and pulmonary embolism risk rose in the actively-treated group ($p=0.031$ and 0.022 , respectively). **(1+)**

Combined statin/fibrate therapy improves the entire dyslipidaemic profile over that seen with statin therapy alone. Trials have reported a significant increase in HDL-cholesterol levels and significant reductions in triglyceride and LDL-cholesterol levels in patients on combined statin/fibrate therapy compared with patients on statins or fibrate monotherapy.^{285,286} **(1+)**

The effect of combined statin/fibrate therapy compared with statin monotherapy was investigated in the ACCORD-Lipid trial.²⁸⁷ In this study 5,518 patients with type 2 diabetes and established CVD or excess risk and with dyslipidaemia (LDL cholesterol 1.55–4.65 mmol/l, HDL cholesterol below about 1.3 mmol/l and triglycerides below 8.5 mmol/l if not receiving lipid therapy or otherwise below 4.5 mmol/l) were randomised to fenofibrate or placebo in addition to ongoing open-label statin therapy. No cardiovascular benefit was noted over 4.7 years. There was, however, a borderline interaction suggesting possible benefit in the

subgroup with low HDL cholesterol (<0.9 mmol/l) and elevated triglycerides (>2.3 mmol/l), similar to what has been found in post hoc analyses of other fibrate trials.²⁶⁰ **(1++)**

It appears that the potential for impaired metabolism of statins with gemfibrozil²⁸⁸ is greater than with other fibrates, such as fenofibrate.²⁸⁹ This is supported by evidence from healthy volunteers that the combination of fenofibrate with statins is associated with minimal differences in the concentrations of either fenofibrate or statin and also by the safety demonstrated by statin plus fenofibrate combination therapy in ACCORDLipid.^{287,290} In contrast, the concurrent use of certain statins with gemfibrozil has shown a two- to three fold increase in statin levels.²⁹¹ Analyses of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System have suggested that the use of fenofibrate with statins results in fewer reports of rhabdomyolysis per million prescriptions than with gemfibrozil and statins.²⁹² **(1++, 3, 4)**

R **Statins are the drugs of choice in the management of patients with diabetes with mixed dyslipidaemia and elevated low density lipoprotein cholesterol.**

✓ **Combination therapy with a statin and a fibrate may be considered for combined dyslipidaemia.**

✓ **Statins should not be coadministered with gemfibrozil.**

✓ **Lifestyle advice involving healthy eating habits and physical activity is particularly important in individuals with combined dyslipidaemia.**

25 Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

Lancet 2010;376(9753):1670-81.

212 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387-97.

216 Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.

263 Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2000;86(12A):35L-40L.

264 McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A Comparison of the Efficacy and Toxic Effects of Sustained- vs Immediate-Release Niacin in Hypercholesterolemic Patients. JAMA 1994;271(9):672-7.

265 Knopp RH, Algona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. Metabolism 1998;47(9):1097-104.

236 National Institute of Health and Care Excellence. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. London: NICE 2016. (TA385). [cited 12 May 2017]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta385>

237 National Institute of Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: NICE 2008. (CG71). [cited 12 May 2017]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>

238 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.

281 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

282 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

283 Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006;29(6):1220-6.

284 Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen M, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849-61.

285 Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95(4):462-8.

286 Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive Beneficial Effects of Fenofibrate Combined With Atorvastatin in the Treatment of Combined Hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol 2005;45(10):1649-53.

287 ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-74.

288 Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. Am J Cardiol 2004;94(7):935-8.

289 VHA Pharmacy Benefits Management-Strategic Healthcare Group, The Medical Advisory Panel. Statin-fibrate report: focus on safety. United States Department of Veterans Affairs. ; 2004. [cited 15 May 2017]. Available from url: <http://www.pbm.va.gov/vacenterformedicationsafety/nationalpbmbulletin/87ry38statinfibrateFinal.pdf>

290 Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An openlabel, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. Clin Ther 2003;25(2):459-71.

292 Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol

Jellinger PS et al, 2017 [20].

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The development of these guidelines is mandated by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Board of Directors and American College of Endocrinology (ACE) Board of Trustees and adheres with published AACE protocols for the standardized production of clinical practice guidelines (CPGs).

Die Leitlinie betrachtet Patienten mit Dislipidämie. Das vorliegende Anwendungsgebiet fällt zwar unter die Dislipidämie, es ist jedoch fraglich, inwiefern sich die Empfehlungen übertragen lassen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Recommendations are based on diligent reviews of the clinical evidence with transparent incorporation of subjective factors, according to established AACE/ACE guidelines for guidelines protocols.

Update einer Leitlinie aus dem Jahr 2012

Recherche/Suchzeitraum:

Es liegen keine Informationen zum Suchzeitraum und den Datenbanken vor.

LoE

Table 1 2014 American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines - Step I: Evidence Rating ^a	
Numerical descriptor (evidence level) ^b	Semantic descriptor
1	Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT)
1	Randomized controlled trial (RCT)
2	Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials
2	Nonrandomized controlled trial (NRCT)
2	Prospective cohort study (PCS)
2	Retrospective case-control study (RCCS)
3	Cross-sectional study (CSS)
3	Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study, retrospective chart review, mathematical modeling or database) (SS)
3	Consecutive case series (CCS)
3	Single case report (SCR)
4	No evidence (theory, opinion, consensus, review, or preclinical study) (NE)

^a Adapted from: *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).
^b 1 = strong evidence; 2 = intermediate evidence; 3 = weak evidence; 4 = no evidence.

GoR

Table 3 2014 American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines— Step III: Grading of Recommendations; How Different Evidence Levels Can Be Mapped to the Same Recommendation Grade ^{a,b}				
Best evidence level	Subjective factor impact	Two-thirds consensus	Mapping	Recommendation grade
1	None	Yes	Direct	A
2	Positive	Yes	Adjust up	A
2	None	Yes	Direct	B
1	Negative	Yes	Adjust down	B
3	Positive	Yes	Adjust up	B
3	None	Yes	Direct	C
2	Negative	Yes	Adjust down	C
4	Positive	Yes	Adjust up	C
4	None	Yes	Direct	D
3	Negative	Yes	Adjust down	D
1, 2, 3, 4	NA	No	Adjust down	D

^a Starting with the left column, best evidence levels (BELs), subjective factors, and consensus map to recommendation grades in the right column. When subjective factors have little or no impact ("none"), then the BEL is directly mapped to recommendation grades. When subjective factors have a strong impact, then recommendation grades may be adjusted up ("positive" impact) or down ("negative" impact). If a two-thirds consensus cannot be reached, then the recommendation grade is D. NA, not applicable (regardless of the presence or absence of strong subjective factors, the absence of a two-thirds consensus mandates a recommendation grade D).
^b Reprinted from *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).

Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Die Leitlinie betrachtet Patienten mit Dislipidämie. Das vorliegende Anwendungsgebiet fällt zwar unter die Dislipidämie, es ist jedoch fraglich, inwiefern sich die Empfehlungen übertragen lassen.

3Q3. WHAT ARE THE TREATMENT RECOMMENDATIONS IN INDIVIDUALS WITH DYSLIPIDEMIA AND ASCVD RISK?

3Q3.2.4. Pharmacologic Therapy

- R55. In individuals at risk for ASCVD, aggressive lipid-modifying therapy is recommended to achieve appropriate LDL-C goals (Table 13) (Grade A, BEL 1).

Statins

- R56. Statin therapy is recommended as the primary pharmacologic agent to achieve target LDL-C goals on the basis of morbidity and mortality outcome trials (Grade A; BEL 1).
- R57. For clinical decision-making, mild elevations in blood glucose levels and/or an increased risk of new-onset T2DM associated with intensive statin therapy do not outweigh the benefits of statin therapy for ASCVD risk reduction (Grade A, BEL 1).
- R58. In individuals within high-risk and very high-risk categories, further lowering of LDL-C beyond established targets with statins results in additional ASCVD event reduction and may be considered (Grade A, BEL 1).
- R59. Very high-risk individuals with established coronary, carotid, and peripheral vascular disease, or diabetes who also have at least 1 additional risk factor should be treated with statins to target a reduced LDL-C treatment goal of <70 mg/dL (Grade A, BEL 1).
- R60. Extreme-risk individuals should be treated with statins to target an even lower LDL-C treatment goal of <55 mg/dL (Table 6) (Grade A, BEL 1).

Fibrates

- R61. Fibrates should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL) (Table 13) (Grade A; BEL 1).
- R62. Fibrates may improve ASCVD outcomes in primary and secondary prevention when TG concentrations are ≥ 200 mg/dL and HDL-C concentrations are <40 mg/dL (Grade A; BEL 1).

Niacin

- R64. Niacin therapy is recommended principally as an adjunct for reducing TG (Grade A, BEL 1).
- R65. Niacin therapy should not be used in individuals aggressively treated with statin due to absence of additional benefits with well-controlled LDL-C (Grade A; BEL 1).

Bile Acid Sequestrants

- R66. Bile acid sequestrants may be considered for reducing LDL-C and apo B and modestly increasing HDL-C, but they may increase TG (Grade A; BEL 1).

Cholesterol Absorption Inhibitors

- R67. Ezetimibe may be considered as monotherapy in reducing LDL-C and apo B, especially in statin-intolerant individuals (Grade B, BEL 2).
- R68. Ezetimibe can be used in combination with statins to further reduce both LDL-C and ASCVD risk (Grade A; BEL 1).

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors

- R69. PCSK9 inhibitors should be considered for use in combination with statin therapy for LDL-C lowering in individuals with FH (Grade A; BEL 1).
- R70. PCSK9 inhibitors should be considered in individuals with clinical cardiovascular disease who are unable to reach LDL-C/non-HDL-C goals with maximally tolerated statin therapy. They should not be used as monotherapy except in statin-intolerant individuals (Grade A; BEL 1).

Combination Therapy

- R71. Combination therapy of lipid-lowering agents should be considered when the LDL-C/non-HDL-C level is markedly increased and monotherapy (usually with a statin) does not achieve the therapeutic goal (Grade A; BEL 1).

Catapano AL et al., 2016 [3].

European Society of Cardiology (ESC)/Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), European Atherosclerosis Society (EAS), Special contribution by the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Siehe auch:

Catapano AL et al., 2017 [2]; DGK, 2016 [4]; Sinning D et al., 2016 [36].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Entwicklung der Joint Task Force-Leitlinien: Die vorliegende Leitlinie gibt den Evidenzbasierten Konsensus der European Task Force der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) wieder. Die Task Force hat die Qualitätskriterien zur Leitlinien-Entwicklung befolgt, die sich finden unter <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development>.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Members of Task Force selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology.
- Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) according to ESC Committee for Practice Guidelines policy and approved by the EAS.
- Critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures, including assessment of risk-benefit ratio.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR

Tabelle 2: Evidenzgrade	
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

Tabelle 1: Empfehlungsgrade		
Empf.-Grad	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	<i>Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme</i>	sollte erwogen werden
IIb	<i>Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt</i>	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Keine detaillierte Beschreibung der Literaturrecherche (u.a. fehlen Datenbanken und Recherchedatum)
- Keine Beschreibung formaler Konsenstechniken.

Empfehlungen

Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie

Tabelle 16: Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Statine bis zur höchsten empfohlenen Dosis oder zur höchsten vertragenen Dosis verordnen, um das Therapieziel zu erreichen.	I	A
Bei Statin-Unverträglichkeit sollten Ezetimib oder Gallensäurebinder oder deren Kombination in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Cholesterin-Resorptionshemmer erwogen werden.	IIa	B
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Gallensäurebinder erwogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit sehr hohem Risiko, mit anhaltend hohem LDL-C trotz Behandlung mit höchster verträglicher Statin-Dosis, in Kombination mit Ezetimib oder bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit könnte ein PCSK9-Hemmer erwogen werden.	IIb	C

Referenzen:

- 62 J.J. Brugts, T. Yetgin, S.E. Hoeks, A.M. Gotto, J. Shepherd, R.G. Westendorp, A.J. de Craen, R.H. Knopp, H. Nakamura, P. Ridker, R. van Domburg, J.W. Deckers, The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ* 338 (2009) b2376.
- 63 C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, A. McCagg, J.A. White, P. Theroux, H. Darius, B.S. Lewis, T.O. Ophuis, J.W. Jukema, G.M. De Ferrari, W. Ruzyllo, P. De Lucca, K. Im, E.A. Bohula, C. Reist, S.D. Wiviott, A.M. Tershakovec, T.A. Musliner, E. Braunwald, R.M. Califf, Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 372 (2015) 2387e2397.
- 64 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, L.E. Holland, C. Reith, N. Bhalra, R. Peto, E.H. Barnes, A. Keech, J. Simes, R. Collins, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 376 (2010) 1670e1681
- 68 E.J. Mills, B. Rachlis, P. Wu, P.J. Devereaux, P. Arora, D. Perri, Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients, *J Am Coll Cardiol* 52 (2008) 1769e1781
- 115 J.G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Averna, E.S. Stroes, G. Langslet, F.J. Raal, M. El Shahawy, M.J. Koren, N.E. Lepor, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, J.J. Kastelein, Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 372 (2015) 1489e1499.
- 116 M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, S.D. Wiviott, F.J. Raal, D.J. Blom, J. Robinson, C.M. Ballantyne, R. Somaratne, J. Legg, S.M. Wasserman, R. Scott, M.J. Koren, E.A. Stein, Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 727 (2015) 1500e1509.
- 239 The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I. Reduction in incidence of coronary heart disease, *JAMA* 251 (1984) 351e364
- 256 H.A. Tyroler, Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial, *Am J Cardiol* 54 (1984) 14Ce19C.
- 257 P.L. Canner, K.G. Berge, N.K. Wenger, J. Stamler, L. Friedman, R.J. Prineas, W. Friedewald, Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin, *J Am Coll Cardiol* 8 (1986) 1245e1255.

Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Medikamentenkombinationen zur Behandlung gemischter Fettstoffwechselstörungen

Tabelle 19: Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Medikamentenkombinationen zur Behandlung gemischter Fettstoffwechselstörungen

Die Kombination von Statinen mit Fibraten kann auch erwogen werden, bei Überwachung auf Myopathien; aber die Kombination mit Gemfibrozil sollte vermieden werden.

Wenn TG sich mit Statinen oder Fibraten nicht beherrschen lassen, kann die Verordnung von Omega-3-Fettsäuren erwogen werden, um TG weiter zu senken. Diese Kombinationen sind sicher und gut verträglich.

Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Tabelle 22: Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei FH-Patienten wird eine hoch dosierte Statintherapie empfohlen, häufig in Kombination mit Ezetimib.	I	C
Die Behandlung sollte einen LDL-C-Zielwert < 2,6 mmol/L (100 mg/dl) bzw. bei Vorliegen einer CVD von < 1,8 mmol/L (70 mg/dl) anstreben. Falls die Ziele nicht erreicht werden, sollte eine maximale Senkung des LDL-C durch geeignete Medikamentenkombinationen erwogen werden.	Ila	C
Behandlung mit einem PCSK9-Antikörper sollte erwogen werden bei FH-Patienten mit CVD oder mit anderen Umständen, die sie einem sehr hohen Risiko für KHK aussetzen, wie andere CV-Risikofaktoren, die Familiengeschichte, hohes Lp(a) oder Statin-Unverträglichkeit.	Ila	C

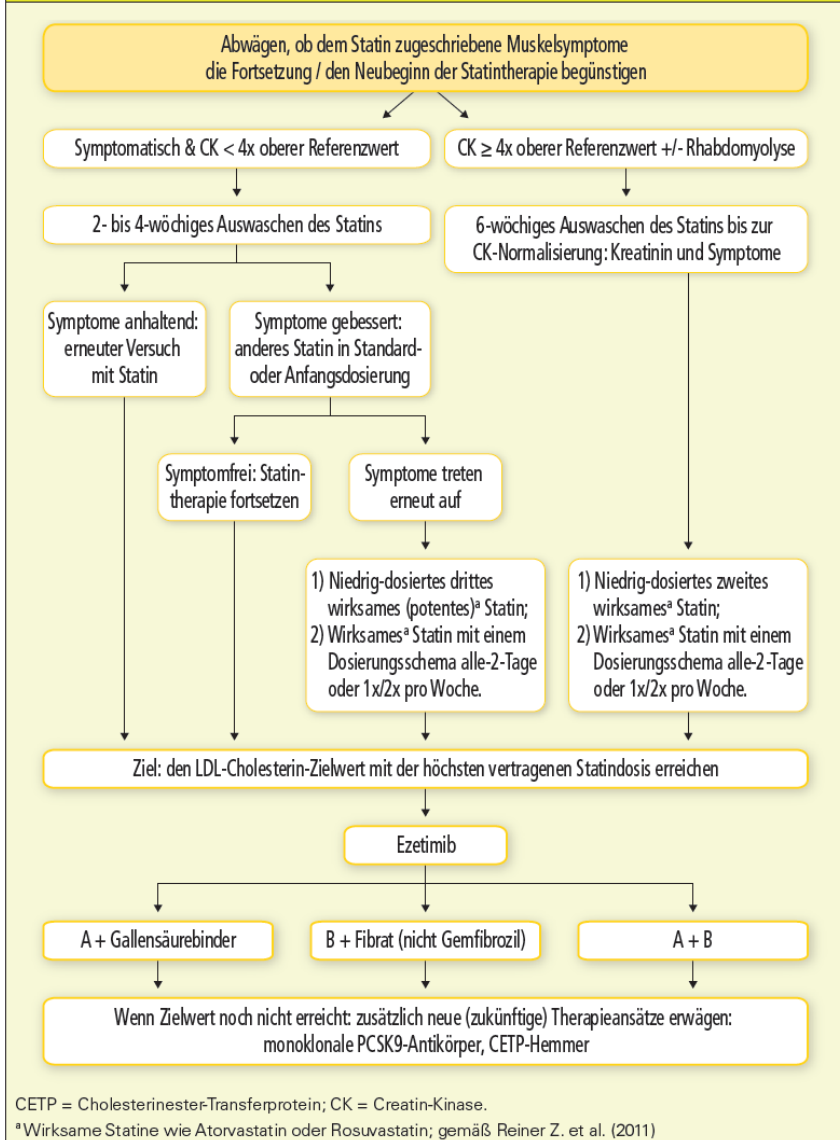
Homozygous familial hypercholesterolaemia.

- Patients should be treated with available cholesterol-lowering drugs and, when available, with lipoprotein apheresis³⁰²

302 M. Cuchel, E. Bruckert, H.N. Ginsberg, F.J. Raal, R.D. Santos, R.A. Hegele, J.A. Kuivenhoven, B.G. Nordestgaard, O.S. Descamps, E. Steinhagen-Thiessen, A. Tybjaerg-Hansen, G.F. Watts, M. Averna, C. Boileau, J. Boren, A.L. Catapano, J.C. Defesche, G.K. Hovingh, S.E. Humphries, P.T. Kovanen, L. Masana, P. Pajukanta, K.G. Parhofer, K.K. Ray, A.F. Stalenhoef, E. Stroes, M.R. Taskinen, A. Wiegman, O. Wiklund, M.J. Chapman, Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society, Eur Heart J 35 (2014) 2146e2157.

Algorithmus zum Management von Muskelsymptomen unter Statintherapie

Abbildung 8: Algorithmus zum Management von Muskelsymptomen unter Statintherapie



3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2016 [30].

Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia
NICE technology appraisal guidance 385 (TA385 has replaced TA132)

1 Recommendations

1.1 This guidance should be used with NICE's guidelines on cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification and familial hypercholesterolaemia: identification and management.

1.2 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated.

1.3 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in section 1.6).

1.4 Ezetimibe, co-administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when:

- serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.7) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in section 1.6) and
- a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered.

1.6 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy.

3 Evidence

3.1 IMPROVE-IT was a randomised, double-blind, active-controlled study in 18,144 patients with stabilised acute coronary syndrome. Patients were randomised in a 1:1 ratio to either ezetimibe 10 mg plus simvastatin 40 mg once daily or simvastatin 40 mg once daily. At a median follow-up of 6 years, ezetimibe plus simvastatin produced a 6.4% relative risk (RR) reduction in the primary composite efficacy end point of cardiovascular death, major coronary event, or non-fatal stroke compared with simvastatin alone (hazard ratio [HR] 0.936, 95% confidence interval [CI] 0.89 to 0.99). There was a reduction in low-density lipoprotein cholesterol at 1 year of 0.43 mmol/litre with ezetimibe plus simvastatin compared with simvastatin alone (a relative reduction of 24%). The company reported that no new safety concerns related to ezetimibe were raised in IMPROVE-IT.

3.2 The company submitted evidence suggesting that clinical outcomes from IMPROVE-IT were consistent with a large Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) meta-analysis of statins. The evidence showed that a 1 mmol/litre reduction in LDL cholesterol from IMPROVE-IT had a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the CTTC analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).

NICE, 2016 [29].

Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia
NICE technology appraisal guidance 393

1 Recommendations

1.1 Evolocumab is recommended as an option for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, only if:

- The dosage is 140 mg every 2 weeks.
- Low-density lipoprotein concentrations are persistently above the thresholds specified in table 1 despite maximal tolerated lipid-lowering therapy. That is, either the maximum dose has been reached, or further titration is limited by intolerance (as defined in NICE's guideline on familial hypercholesterolaemia).
- The company provides evolocumab with the discount agreed in the patient access scheme.

Table 1 Low-density lipoprotein cholesterol concentrations above which alirocumab is recommended

	Without CVD	With CVD	
		High risk of CVD ¹	Very high risk of CVD ²
Primary non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia	Not recommended at any LDL-C concentration	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 4.0 mmol/l	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/l
Primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 5.0 mmol/l	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/l	

¹High risk of cardiovascular disease is defined as a history of any of the following: acute coronary syndrome (such as myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalisation), coronary or other arterial revascularisation procedures, chronic heart disease, ischaemic stroke, peripheral arterial disease.

²Very high risk of cardiovascular disease is defined as recurrent cardiovascular events or cardiovascular events in more than 1 vascular bed (that is, polyvascular disease).

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

3 Evidence

3.1 The company did a systematic literature review, and identified 4 randomised controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy and safety of evolocumab for primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia: LAPLACE-2; RUTHERFORD-2; GAUSS-2; and DESCARTES. Of these, LAPLACE-2 and GAUSS-2 gave head-to-head evidence for evolocumab compared with ezetimibe, whereas RUTHERFORD-2 and DESCARTES compared evolocumab with placebo only. GAUSS-2 and RUTHERFORD-2 only studied evolocumab in subgroups specified in the scope; people who cannot tolerate statins (defined as people who had tried at least 2 statins, but could not tolerate any dose or increase the dose above the smallest tablet strength because of intolerable muscle-related side effects), and those with heterozygous-familial hypercholesterolaemia respectively.

3.2 All the trials were phase III, double-blind RCTs, including a combined total of 3500 patients who were included only if they had an low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration equal to or greater than a certain concentration; this was 2.1 mmol/litre in LAPLACE-2, 2.6 mmol/litre in RUTHERFORD-2 and GAUSS-2, and 1.9 mmol/litre in DESCARTES. All patients had background therapy during the trials: moderate- to high-intensity statin therapy (LAPLACE-2), a statin with or without other lipid-lowering therapies (RUTHERFORD-2), non-ezetimibe lipid-lowering therapy (GAUSS-2), or diet alone or in combination with atorvastatin, ezetimibe, or both (DESCARTES). All trials except DESCARTES lasted for 12 weeks; DESCARTES was a long-term study that lasted for 52 weeks.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.06.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] this term only
2	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] this term only
3	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Anticholesteremic Agents] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
6	(hypercholesterolem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
7	(hyperlipidemi* or hyperlipidaemi* or hyperlipemi* or hyperlipaemi* or hyperlipoproteinemi* or hyperlipoproteinaemi*):ti,ab,kw
8	(lipid* or cholesterol or lipoprotein* or ldl or apolipoprotein*):ti
9	(dyslipidemi* or dyslipidaemi*):ti
10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or 9
11	#10 Publication Year from 2013 to 2018
12	#11 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.06.2018

#	Suchfrage
1	Dyslipidemias/therapy[MeSH:noexp] OR Dyslipidemias/drug therapy[MeSH:noexp]
2	Hyperlipidemias/therapy[MeSH:noexp] OR Hyperlipidemias/drug therapy[MeSH:noexp]
3	Hypercholesterolemia/therapy[MeSH Terms]
4	Hyperlipoproteinemia Type II/therapy[MeSH Terms]
5	anticholesteremic agents/therapeutic use[MeSH Terms]
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(((((hypercholesterolemi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hypercholesteremi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
8	(((((hyperlipidemi*[ti]) OR hyperlipidaemi*[ti]) OR hyperlipemi*[ti]) OR hyperlipaemi*[ti]) OR dyslipidemi*[ti]) OR dyslipidaemi*[ti])
9	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
12	(#11) NOT medline[sb]
13	(#6) OR #12

14	(#13) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
15	(#14) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT retracted publication[ptyp]
18	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.06.2018

#	Suchfrage
1	Dyslipidemias[MeSH:noexp]
2	Hyperlipidemias[MeSH:noexp]
3	Hypercholesterolemia[MeSH Terms]
4	Hyperlipoproteinemia Type II[MeSH Terms]
5	anticholesteremic agents/therapeutic use[MeSH Terms]
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(((((hypercholesterolemi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hypercholesteremi*[tiab]) OR hypercholesteraemi*[tiab]) OR hyperlipoproteiniemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
8	(((((hyperlipidemi*[tiab]) OR hyperlipidaemi*[tiab]) OR hyperlipemi*[tiab]) OR hyperlipaemi*[tiab]) OR dyslipidemi*[tiab]) OR dyslipidaemi*[tiab])
9	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) NOT medline[sb]
12	(#6) OR #11
13	(#12) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
14	(#13) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **AlHajri L, AlHadhrami A, AlMheiri S, AlMutawa Y, AlHashimi Z.** The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(5-6):155-169.
2. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70(2):115.
3. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
4. **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung (DGK), European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS).** Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Düsseldorf (GER): DGK; 2016. [Zugriff: 19.06.2018]. (ESC/EAS Pocket Guidelines). URL: http://leitlinien.dgk.org/files/Dyslipip_Netzseite_DGK_neu.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten, vom 04.11.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse: Nummer 35a – Evolocumab vom 20. April 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2932/2017-04-20_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab vom 4. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff:

- 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab vom 9. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf.
 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapid vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_BAnz.pdf.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 15. Februar 2018, in Kraft getreten am 12. Mai 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1579/MVV-RL-2018-02-15-iK-2018-05-12-AT-11-05-2018-B6.pdf>.
 12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 362). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47); Auftrag A16-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 383). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-16_Alirocumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf.
 14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-38 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 345). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib bei Hypercholesterinämie; Abschlussbericht; Auftrag A10-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 90). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf.
 16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 324). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lomitapid (Addendum zum Auftrag A15-23); Auftrag A15-46 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 340).
URL: https://www.iqwig.de/download/A15-46_Lomitapid_Addendum-zum-Auftrag-A15-23.pdf.
18. **Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al.** National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):129-169.
19. **Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al.** National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-122.e121.
20. **Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
21. **Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, et al.** Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2014;34(9):599-608.
22. **Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al.** Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12).
23. **Li B, Hao PP, Zhang Y, Yin RH, Kong QZ, Cai XJ, et al.** Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. *Oncotarget* 2017;8(18):30455-30463.
24. **Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al.** Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e001937.
25. **Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al.** The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37(6):536-545.
26. **Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, et al.** Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45(5):546-557.
27. **Ma N, Cui L.** Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:1859-1864.
28. **McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S.** A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(6):641-653q.
29. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 394).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-82602910172869>.

30. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 385). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygousfamilial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-82602851386309>.
31. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. Last updated: 11.2017. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 18.06.2018]. (Clinical Guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-975623384005>.
32. **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al.** Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51.
33. **Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlkecht P, Gartlehner G.** Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(26):445-453.
34. **Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D.** Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7(1):238.
35. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
36. **Sinning D, Landmesser U.** ESC-Leitlinien 2016 - Dyslipidamien. *Herz* 2016;41(8):671-676.
37. **Squizzato A, Suter MB, Nerone M, Giugliano RP, Dentali F, Maresca AM, et al.** PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1043-1053.
38. **Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, et al.** Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
39. **Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al.** Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.

Anhang

Abbildung 1: Netzwerk der Metaanalyse von Toth PP et al., 2017 [38].

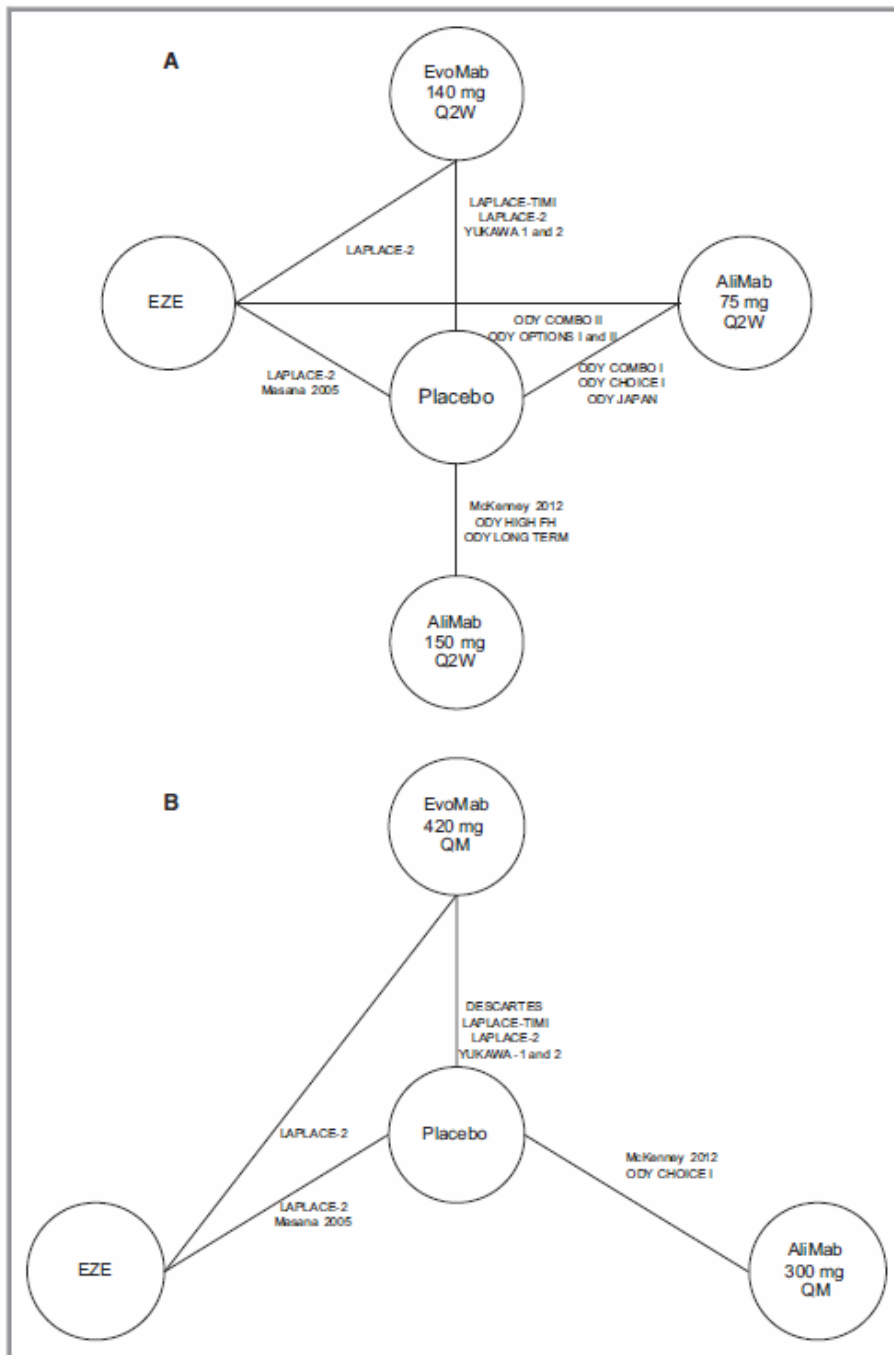


Figure 2. Network of available connections for comparing change in LDL-C. A, Evolocumab 140 mg Q2W (every 2 weeks). B, Evolocumab 420 mg QM (every month). Lines between boxes denote direct comparisons. AliMab indicates alirocumab; EvoMab, evolocumab; EZE, ezetimibe; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ODY, ODYSSEY.