

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Icosapent-Ethyl gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder ▪ Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor 	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern ^{b, c}
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der bekannten kardiovaskulären Erkrankung und der entsprechenden Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome durchgeführt wird. c. Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor angepasst.

Bei der ursprünglichen Vergleichstherapie hatte der G-BA auch die Berücksichtigung von Fibraten als Therapieoption festgelegt. Den Stellenwert der Fibrate als Therapieoption in der vorliegenden Indikation diskutiert der pU im vorliegenden Dossier kritisch und sieht diese nicht als geeignete Therapieoption an. Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA folgen daraus somit keine inhaltlichen Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Diese wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die RCT REDUCE-IT heran. Bei der REDUCE-IT Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zum Vergleich von Icosapent-Ethyl mit Placebo, jeweils in Kombination mit Statinen \pm Ezetimib, mit dem Ziel, die Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten zu untersuchen.

Insgesamt wurden 8179 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Icosapent-Ethyl (4089) oder Placebo (4090) randomisiert zugeteilt. Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder 2 g Icosapent-Ethyl oder Mineralöl (als Placebo) jeweils 2-mal täglich oral als Weichkapsel. Begleitend sollten die Patientinnen und Patienten die seit mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung bestehende stabile Statintherapie (\pm Ezetimib) als Hintergrundtherapie fortführen. Eine Anpassung der Therapie (d. h. Erhöhung der Statin-Dosis oder zusätzliche Gabe von Ezetimib) war im Studienverlauf bei Überschreiten eines LDL-C-Werts von 130 mg/dl in 2 aufeinanderfolgenden Messungen (Abstand von mindestens 1 Woche) möglich.

Allerdings ist die vom pU eingeschlossene Studie REDUCE-IT für die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist.

Der G-BA hat eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und spezifiziert, dass eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation

an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein sollte und eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Die Möglichkeiten einer Optimierung der Therapie waren im Verlauf der Studie REDUCE-IT jedoch begrenzt. In die Studie war eine Patientenpopulation eingeschlossen, die zu Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl unter einer stabilen Statintherapie (\pm Ezetimib) aufwies. Die Art des Statins sowie dessen Dosierung sollte bis zum Studienende beibehalten werden, es sei denn, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UEs) oder die fehlende Wirksamkeit machten es medizinisch notwendig. Die Wirksamkeit wird gemäß Leitlinien unter anderem anhand des LDL-C-Wertes der Patientinnen und Patienten beurteilt. Die Prüferinnen und Prüfer waren im Studienverlauf gegenüber den LDL-C-Werten der Patientinnen und Patienten verblindet. Erst bei LDL-C-Werten > 130 mg/dl in 2 aufeinanderfolgenden Messungen erfolgte eine Entblindung der Prüferinnen und Prüfer hinsichtlich der LDL-C-Werte. Es bestand dann die Möglichkeit, im Sinne einer Notfalltherapie entweder die Dosis des bestehenden Statins zu erhöhen oder die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu erwägen.

Die fehlende LDL-C-Wert-orientierte Therapie in der Studie REDUCE-IT ist nicht sachgerecht. So beschreibt die aktuelle Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Arteriosklerose (EAS), dass neben einer Gewichtsreduktion und Änderung des Lebensstils die Absenkung des LDL-C-Wertes für Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von zentraler Bedeutung für die Reduzierung dieses Risikos ist. Für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse werden LDL-C-Zielwerte < 70 mg/dl empfohlen, für Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Risiko Zielwerte < 55 mg/dl. In der REDUCE-IT Studie lagen die LDL-C-Werte zu Studienbeginn im Median bei 73,0 mg/dl im Interventionsarm und 74,5 mg/dl im Vergleichsarm (Berechnung nach Friedewald) bzw. bei 85,8 mg/dl im Interventionsarm und 86,7 mg/dl im Vergleichsarm (Berechnung nach Hopkins). Abgesehen von einem leichten Anstieg der LDL-C-Werte im Vergleichsarm kurz nach Studienbeginn, blieben diese über den Studienverlauf weitgehend unverändert. Optimierungen der LDL-C-Wert senkenden Therapie (durch Erhöhung der Statin-Dosis oder zusätzliche Ezetimib-Gabe) sind in der Studie dabei nur in geringem Umfang erfolgt.

Darüber hinaus ist für die Studie REDUCE-IT unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhalten haben. Aus den Einschlusskriterien der Studie geht lediglich hervor, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl unter einer stabilen Statintherapie (\pm Ezetimib) aufweisen mussten. Eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie war jedoch weder Einschlusskriterium, noch wurde dokumentiert, ob die Patientinnen und Patienten aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation bereits die für sie maximal tolerierte Therapie erhielten. Aus diesem Grund kann nur für diejenigen Patientinnen und Patienten, die

während der Studie die maximal zugelassenen Statin-Dosis sowie Ezetimib erhielten, von einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie ausgegangen werden. Jedoch erhielten im gesamten Studienverlauf nur 38 % der Patientinnen und Patienten im Icosapent-Ethyl-Arm und 40 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm jemals Statine in hoher Dosierung und lediglich 8 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen Ezetimib als zusätzliche Therapie. Inwieweit für die verbleibenden Patientinnen und Patienten die noch bestehenden Therapieoptionen nicht geeignet oder ausgeschöpft waren, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Insgesamt entspricht die Behandlung im Vergleichsarm der REDUCE-IT Studie damit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für einen adäquaten Vergleich von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie ist es erforderlich, die lipidsenkende Therapie patientenindividuell entsprechend der empfohlenen LDL-C-Zielwerte über den gesamten Studienverlauf zu optimieren. Optimierungen der LDL-C-Wert senkenden Therapie (durch Erhöhung der Statin-Dosis oder zusätzliche Ezetimib-Gabe) sind in der Studie jedoch nur in geringem Umfang erfolgt. Fraglich bleibt somit, ob der in der REDUCE-IT Studie beobachtete Effekt zugunsten von Icosapent-Ethyl (Hazard Ratio: 0,74; 95 %-Konfidenzintervall: [0,65; 0,83]) für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE, (bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt MI und nicht tödlicher Schlaganfall) noch vorhanden wäre, wenn in beiden Armen eine leitliniengerechte LDL-C-Wert orientierte Therapie stattgefunden hätte.

Die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT zum Vergleich von Ezetimib + Simvastatin gegenüber Placebo + Simvastatin lassen vermuten, dass eine Senkung der LDL-C-Werte durch eine Optimierung der Therapie auch in der REDUCE-IT Studie möglich ist. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass bereits eine kleine LDL-C-Wert-Differenz einen statistisch signifikanten Unterschied im kardiovaskulären Risiko bewirken kann.

Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der REDUCE-IT Studie zusätzlich zur Basistherapie Mineralöl als Placebo. Im European public Assessment Report (EPAR) der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird diskutiert, dass Mineralöl möglicherweise nicht völlig inert sei. So könnten substanzspezifische Wirkungen und indirekte Effekte des Mineralöls z. B. zu einer verringerten Aufnahme von Arzneimitteln wie Statinen führen und die Lipide, Lipoproteine und Entzündungsmarker beeinflussen. In diesem Fall könnten laut EPAR die Auswirkungen von Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Mineralöl überschätzt werden.

Ein Hinweis auf die Beeinflussung der Statinaufnahme durch das Mineralöl könnte der Anstieg der LDL-C-Werte innerhalb der ersten Monate nach Studienbeginn im Vergleichsarm der REDUCE-IT Studie sein. So zeigt sich im Vergleichsarm zu Visite 3 (Tag 120) ein medianer Anstieg der LDL-C-Werte (nach Hopkins) um 7,3 mg/dl (relativer Anstieg von 8,7 %) im

Vergleich zum Studienbeginn, welcher im Interventionsarm nicht zu beobachten ist. Letztlich bleibt jedoch unklar, ob und in welchem Maße die Verwendung von Mineralöl als Placebo zu einer Überschätzung des Icosapent-Ethyl-Effekts auf den Endpunkt MACE führt. Somit kann eine darauf beruhende Überschätzung des Icosapent-Ethyl-Effekts in der REDUCE-IT Studie nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend legt der pU zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl.

Tabelle 3: Icosapent-Ethyl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder ▪ Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor 	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der bekannten kardiovaskulären Erkrankung und der entsprechenden Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome durchgeführt wird.</p> <p>c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.