



IQWiG-Berichte – Nr. 1244

**Icosapent-Ethyl
(Reduzierung des
kardiovaskulären Risikos) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-113
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-113

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Günther Egidi, Hausarztpraxis für Allgemeinmedizin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Icosapent-Ethyl, Risikofaktoren für Herzkrankheiten, Hypertriglyzeridämie, Nutzenbewertung, NCT01492361

Keywords

Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester, Heart Disease Risk Factors, Hypertriglyceridemia, Benefit Assessment, NCT01492361

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Studienpool des pU	9
2.3.2 Studiendesign	10
2.3.3 Optimierung der Begleittherapie in der Studie REDUCE-IT nur begrenzt möglich	11
2.3.4 Mineralöl als Placebo kann zu einer Überschätzung des Icosapent-Ethyl- Effekts führen	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1 Behandlungsdauer	25
3.2.2 Verbrauch	25
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	32
Anhang A	Suchstrategien.....	35
Anhang B	Ergänzende Darstellung der REDUCE-IT Studie	36
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl	3
Tabelle 3: Icosapent-Ethyl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl	8
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	9
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	17
Tabelle 7: Aufgreifkriterien der kardiovaskulären Erkrankungen	19
Tabelle 8: Aufgreifkriterien für Risikofaktoren kardiovaskulären Erkrankungen.....	20
Tabelle 9: Auswertungsergebnis nach Hochrechnung.....	22
Tabelle 10: Icosapent-Ethyl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	27
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	29
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	36
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Icosapent- Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	37
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	38
Tabelle 16: Hintergrundtherapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	40
Tabelle 17: Statin-Dosis im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	41

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Zeitliche Verläufe der LDL-C-Werte in mg/dl (Median [Interquartilsabstand]) berechnet nach Hopkins in der REDUCE-IT Studie	12
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABI	Ankle brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
EAS	European Atherosclerosis Society (Europäische Gesellschaft für Arteriosklerose)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MI	Myokardinfarkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [3].

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Icosapent-Ethyl (Stand zum 01.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Icosapent-Ethyl (letzte Suche am 01.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Icosapent-Ethyl (letzte Suche am 01.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Icosapent-Ethyl (letzte Suche am 02.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Icosapent-Ethyl (letzte Suche am 09.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Studienpool des pU

Vom pU wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
REDUCE-IT	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5-7]	ja [8,9]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die RCT REDUCE-IT heran. Allerdings ist die vom pU eingeschlossene Studie REDUCE-IT für die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

2.3.2 Studiendesign

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 ± 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.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die unter einer stabilen Therapie mit Statinen ± Ezetimib einen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Wert zwischen 40 und 100 mg/dl und einen Nüchtern-Triglyceridwert zwischen 135 und 500 mg/dl aufwiesen. Als stabile Therapie galt eine gleichbleibende tägliche Statin-Dosis desselben Statins sowie (sofern zutreffend) eine gleichbleibende tägliche Ezetimib-Dosis jeweils 28 Tage vor den für die Randomisierung qualifizierenden Lipidmessungen. Während der Studie wurde die untere Grenze des Triglyceridwerts von 135 auf 200 mg/dl angehoben, um den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Werten ≥ 200 mg/dl zu erhöhen.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie sollten 2 Patientengruppen eingeschlossen werden:

- Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention)

Als Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko galten Männer und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren mit medikamentös behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) und mindestens 1 der folgenden zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren: hohes Alter (Männer ≥ 55 Jahre, Frauen ≥ 65 Jahre), Rauchen, Hypertonie, niedriger High-Density-Lipoprotein-Cholesterin(HDL-C)-Wert (Männer ≤ 40 mg/dl, Frauen ≤ 50 mg/dl), erhöhtes hochsensitives C-reaktives Protein, Nierenfunktionsstörung, Retinopathie, Mikro- oder Makroalbuminurie oder Knöchel-Arm-Index (ABI) $< 0,9$.

- Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, d. h. mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (Sekundärprävention)

Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung war definiert als das Vorliegen mindestens 1 der folgenden Ereignisse: a) Erkrankung der Koronararterien, b) zerebrovaskuläre Erkrankung oder Erkrankung der Karotis, c) periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Insgesamt wurden 8179 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Icosapent-Ethyl (N = 4089) oder Placebo (N = 4090) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Primär- / Sekundärprävention, geografische Region und Ezetimib-Einnahme.

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 (siehe Tabelle 14 in Anhang B). Die Dosierung von Icosapent-Ethyl in den Studien entsprach den Vorgaben der Zulassung und der Fachinformation [8,10]. 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.

Die Behandlung wurde ab Randomisierung und bis zum Studienende (oder Behandlungs- bzw. Studienabbruch [siehe Tabelle 15 in Anhang B]), welches als Zeitpunkt des Erreichens von ca. 1612 Ereignissen im primären Endpunkt definiert war, fortgeführt. Da die Patientinnen und Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Rekrutierungsphase (ca. 4,7 Jahre) in die Studie eingeschlossen wurden, diese jedoch ungefähr zum gleichen Zeitpunkt (Studienende) abschlossen, variieren die individuellen Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Patientinnen und Patienten. Im Median betrug die Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen der REDUCE-IT Studie 4,9 Jahre.

Der primäre Endpunkt der REDUCE-IT Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI, einschließlich stummem MI), nicht tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina, die laut invasiver / nicht invasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen war und eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie, Interventionen und eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in Anhang B.

2.3.3 Optimierung der Begleittherapie in der Studie REDUCE-IT nur begrenzt möglich

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. Wie oben beschrieben war in die Studie 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 [11]. Die Prüferärztinnen und Prüferärzte waren jedoch 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 Prüferärztinnen und Prüferärzte 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.

Eine zielwertorientierte patientenindividuelle Therapie war in der Studie somit nicht möglich. Dies spiegelt sich in LDL-C-Wert-Verläufen wider, die weitgehend gleichbleibende LDL-C-Level der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf zeigen (siehe Abbildung 1).

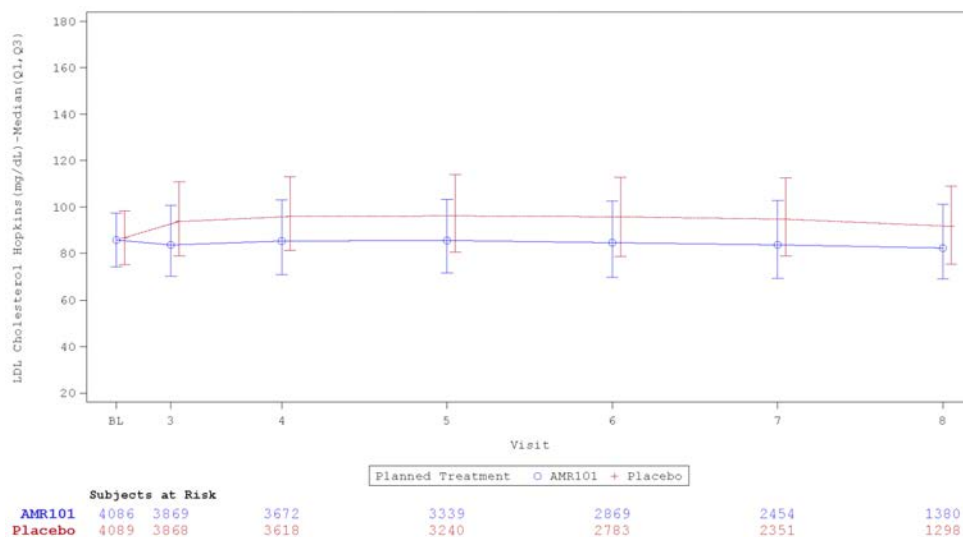


Abbildung 1: Zeitliche Verläufe der LDL-C-Werte in mg/dl (Median [Interquartilsabstand]) berechnet nach Hopkins in der REDUCE-IT Studie

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) [11], 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 Studie REDUCE-IT lag bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Risiko (aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte) und bei den verbleibenden 30 % der Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vor (siehe Tabelle 15 in Anhang B). Die LDL-C-Werte zu Studienbeginn lagen 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 (Abbildung 1). 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. So geht aus den Angaben in den weiteren Studienunterlagen zur Begleitmedikation hervor, dass in beiden Studienarmen lediglich ca. 25 % der Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Statindosis zu Studienbeginn im Studienverlauf eine Dosiserhöhung hin zu einer moderaten oder hohen Dosis erhalten haben (zur Definition einer niedrigen, mittleren oder hohen Dosis siehe Tabelle 17 in Anhang B).

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 (siehe Tabelle 17 in Anhang B) und lediglich 8 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen Ezetimib als zusätzliche Therapie (siehe Tabelle 16 in Anhang B). 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.

Es ist anzumerken, dass sich in der Studie REDUCE-IT bspw. für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE, bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI und nicht tödlicher Schlaganfall) ein positiver Effekt zugunsten von Icosapent-Ethyl (Hazard Ratio: 0,74; 95 %-Konfidenzintervall: [0,65; 0,83]) zeigt. Dabei ist zu beachten, dass lediglich in Interventionsarm durch die Verabreichung von Icosapent-Ethyl eine Therapieeskalation erfolgte, während die Patientinnen

und Patienten im Vergleichsarm ihre unzureichende lipidsenkende Hintergrundtherapie fortführten. Insgesamt bleibt fraglich, ob der Effekt noch vorhanden wäre, wenn in beiden Armen eine leitliniengerechte LDL-C-Wert orientierte Therapie stattgefunden hätte.

Dies wird durch die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT zum Vergleich von Ezetimib + Simvastatin gegenüber Placebo + Simvastatin untermauert. So zeigen die Ergebnisse dieser Studie zum einen, dass eine Senkung der LDL-C-Werte durch eine Optimierung der Therapie möglich ist. Zum anderen zeigen die Ergebnisse, dass bereits eine kleine Differenz im LDL-C-Wert einen statistisch signifikanten Unterschied im kardiovaskulären Risiko bewirken kann. In die Studie IMPROVE-IT wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert wurden (Ezetimib + Simvastatin-Arm: 9067 Patientinnen und Patienten; Placebo + Simvastatin-Arm: 9077 Patientinnen und Patienten). Protokollgemäß sollte eine Erhöhung der Simvastatin-Dosis auf 80 mg/Tag erfolgen, wenn der LDL-C-Wert an 2 aufeinanderfolgenden Messungen > 79 mg/dl betrug¹. Ausgehend von einem LDL-C-Wert zu Studienbeginn von im Mittel 93,8 mg/dl in beiden Studienarmen, erreichten die Patientinnen und Patienten im Ezetimib + Simvastatin-Arm über den Studienverlauf eine mittlere Reduktion von durchschnittlich 34,9 mg/dl. Im Simvastatin + Placeboarm lag die mittlere Reduktion im Studienverlauf im Mittel bei 20,8 mg/dl. Der daraus resultierende Gruppenunterschied hinsichtlich der Änderung im LDL-C (Mittelwertdifferenz: -14,2; 95 %-Konfidenzintervall: [-14,8; -13,5]) ging mit einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ezetimib für den Endpunkt MACE, zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI und nicht tödlicher Schlaganfall (Hazard Ratio: 0,90; 95 %-Konfidenzintervall: [0,84; 0,97]) einher [12].

Insgesamt ist es für einen adäquaten Vergleich von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie erforderlich, die lipidsenkende Therapie patientenindividuell entsprechend der empfohlenen LDL-C-Zielwerte über den gesamten Studienverlauf zu optimieren. Es bestehen Zweifel, ob der in der REDUCE-IT Studie beobachtete Effekt bestehen bleibt, wenn die Patientinnen und Patienten eine optimale LDL-C- Wert gerichtete Therapie erhalten hätten.

2.3.4 Mineralöl als Placebo kann zu einer Überschätzung des Icosapent-Ethyl-Effekts führen

In der REDUCE-IT Studie erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 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 [8]. So könnten substanzspezifische Wirkungen und indirekte Effekte des Mineralöls z. B. zu einer verringerten Aufnahme von Arzneimitteln wie

¹ In einem Amendment zum Studienprotokoll wurde die Simvastatin-Dosis für Patientinnen und Patienten, die 80 mg/Tag Simvastatin kürzer als 1 Jahr eingenommen hatten, auf 40 mg/Tag beschränkt. Dies betraf jedoch nur einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten (insgesamt: 5,6 %; im Ezetimib/Simvastatin-Arm: 2,5 %, im Simvastatin-Arm: 8,7 %).

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 %, siehe Abbildung 1 in Abschnitt 2.3.3) im Vergleich zum Studienbeginn, welcher im Interventionsarm nicht zu beobachten ist. Analysen unter Berücksichtigung physikalisch-chemischer Eigenschaften von Arzneimitteln, Wirksamkeit und Blutungsmustern zeigten nach Angaben im EPAR keinen wesentlichen Einfluss von Mineralöl auf die Resorption von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen. Daher geht die EMA davon aus, dass der aus Verwendung von Mineralöl als Placebo resultierende negative Effekt auf den Endpunkt MACE unter 10 % liegen sollte [8].

Letztlich bleibt 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.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt 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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl im Vergleich zur 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 nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab der unter Berücksichtigung der Ergebnisse der REDUCE-IT Studie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Krankheitsbild der Hypertriglyceridämie und die kardiovaskulären Erkrankungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß Fachinformation [8] wird Icosapent-Ethyl angewendet 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein dringender medizinischer Bedarf an weiteren Interventionen für Patientinnen und Patienten unter Statin-Behandlung mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten, um ihr verbleibendes Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu senken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt und im Anschluss näher erläutert. Der pU stützt sich bei seinem Vorgehen auf 2 retrospektive Auswertungen [13,14].

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bestimmung der Ausgangspopulation ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ versichert im Analysejahr 2019 ▪ 36 Monate durchgehend versichert vor dem Indexdatum ▪ 3 Monate durchgehend versichert nach dem Indexdatum ▪ 18 Jahre oder älter 	3 265 063 3 056 950 3 031 945 2 615 563
2	weitere Analyseschritte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in einer stabilen Statin-Behandlung befindlich ▪ mit Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren ▪ ohne chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5 Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV	255 337 213 356 204 023 4 877 670
3	Triglyceridwerte im Bereich ≥ 150 mg/dl und < 500 mg/dl (17,3 %) Triglyceridwerte ≥ 150 mg/dl (18,0 %)	843 837 877 981
a. Die entsprechende Datenbank enthält longitudinale Versicherungsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten.		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Bestimmung der Ausgangspopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat der pU u. a. eine Auswertung beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) beauftragt [14]. Die entsprechende Datenbank enthält longitudinale Versicherungsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2010 bis 2019. Patientinnen und Patienten, die in mindestens 1 Index-Quartal die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden genau 1-mal erfasst. Als Index-Quartal wurde hierbei das früheste Quartal gewählt, für welches diese Kriterien innerhalb eines Beobachtungsjahres erfüllt sind. Das Index-Datum ist jeweils der erste Tag des Quartals.

Um die Ausgangspopulation zu bestimmen, mussten die Personen laut pU folgende Kriterien erfüllen:

- versichert im Analysejahr 2019,
- 36 Monate durchgehend versichert vor dem Indexdatum,
- 3 Monate durchgehend versichert nach dem Indexdatum und
- 18 Jahre oder älter.

Es verbleiben 2 615 563 Personen als Ausgangspopulation im Datensatz für das Jahr 2019.

Schritt 2: Weitere Analyseschritte

Um die Personen weiter einzugrenzen, wurden folgende Kriterien angewendet:

- in einer stabilen Statin-Behandlung befindlich,
- mit Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren,
- ohne chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5.

In einer stabilen Statin-Behandlung befindlich

Eine stabile Statin-Behandlung wird operationalisiert über mindestens 2 Verordnungen für Statine (Anatomisch-therapeutisch-chemische[ATC]-Codes² C10AA, C10BA, C10BX, A10BH51) mit einem Abstand von 28 Tagen innerhalb des Index-Quartals oder im Index-Quartal und dem Quartal vor Beginn des Index-Quartals.

Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung

Eine kardiovaskuläre Erkrankung musste entweder im Indexquartal oder in den 3 Jahren zuvor diagnostiziert worden sein. Die Aufgreifkriterien finden sich in Tabelle 7.

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [15].

Tabelle 7: Aufgreifkriterien der kardiovaskulären Erkrankungen

Erkrankung	Aufgreifkriterien nach ICD-10 bzw. OPS codiert
dokumentierte Mehrgefäß-CAD und dokumentierte zerebrovaskuläre oder Karotiserkrankung sowie dokumentierte periphere arterielle Erkrankung	E12.5 Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: Mit peripheren vaskulären Komplikationen I25.0 Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben I25.1 Atherosklerotische Herzkrankheit I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt I67.9 Zerebrovaskuläre Krankheit, nicht näher bezeichnet I70.2 Atherosklerose der Extremitätenarterien I70.8 Atherosklerose sonstiger Arterien I70.9 Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet I79.2 Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten 5-36 Desobliteration (Endarteriektomie) der Koronararterien (OPS-Code) ^a 5-380.0 Inzision, Embolektomie und Thrombektomie von Blutgefäßen: Arterien Kopf, extrakraniell, und Hals (OPS-Code) 5-381.0 Endarteriektomie: Arterien Kopf, extrakraniell, und Hals (OPS-Code) 5-397.0 Andere plastische Rekonstruktion von Blutgefäßen: Arterien Kopf, extrakraniell, und Hals (OPS-Code)
Gefäßstenose mit Bildgebung der Koronar-, Karotis- oder Arterien der unteren Extremitäten mit oder ohne Claudicatio-Vorgeschichte	I20.- Angina Pectoris I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
vorheriger Herzinfarkt dokumentiert	I21.- Akuter Myokardinfarkt I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt I24.1 Postmyokardinfarkt-Syndrom I25.2 Alter (verheilte) Myokardinfarkt I25.6 Stumme Myokardischämie I25.8 Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit I25.9 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
vorheriger ischämischer Schlaganfall dokumentiert	I63.- Hirninfarkt I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet I69.3 Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit I69.4 Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
a. Aus [14] übernommen und ist jedoch widersprüchlich. 5-36 entspricht Operationen an den Koronargefäßen und 5-360 entspricht Desobliteration (Endarteriektomie) der Koronararterien. CAD: koronare Herzkrankheit; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	

Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Diabetes wurde folgendermaßen vorgegangen: Es mussten innerhalb oder 36 Monate vor Beginn des Index-Quartals mindestens 1 stationäre oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen (ICD-10: E10.-, E11.-, E12.-) vorliegen,

oder es musste 1 Rezept gemäß ATC-Code³ A10 „Antidiabetika“ innerhalb dieser Zeitfenster verschrieben worden sein.

Zum Auffriss von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde folgendes Identifikationsmuster in Tabelle 8 verwendet.

Tabelle 8: Aufgreifkriterien für Risikofaktoren kardiovaskulären Erkrankungen

Risikofaktor	Aufgreifkriterien nach ICD-10 bzw. OPS codiert
Alter	männlich und 55 Jahre oder älter oder weiblich und 65 Jahre oder älter
Raucher (Zigaretten)	F17.- Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak
Bluthochdruck	I10.- Essentielle (primäre) Hypertonie I11.- Hypertensive Herzkrankheit I12.- Hypertensive Nierenkrankheit I13.- Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit I15.- Sekundäre Hypertonie
Dyslipidämie	E78.0 Reine Hypercholesterinämie E78.1 Reine Hypertriglyzeridämie E78.2 Gemischte Hyperlipidämie E78.3 Hyperchylomikronämie E78.4 Sonstige Hyperlipidämien E78.5 Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet E78.8 Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels E78.9 Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet
Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie	R80 Isolierte Proteinurie
Nierenfunktionsstörung	N18.3 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
Retinopathie	H35.0 Retinopathien des Augenhintergrundes und Veränderungen der Netzhautgefäße H35.2 Sonstige proliferative Retinopathie H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles H35.4 Periphere Netzhautdegeneration H35.5 Hereditäre Netzhautdystrophie H35.6 Netzhautblutung H35.7 Abhebung von Netzhautschichten H35.8 Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut H35.9 Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet H36.0 Retinopathia diabetica H36.8 Sonstige Affektionen der Netzhaut bei anderenorts klassifizierten Krankheiten E12.3 Diabetes Mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: Mit Augenkomplikationen 5-155.2 Destruktion von erkranktem Gewebe an Retina und Choroidea: Durch Photokoagulation (OPS-Code)
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	

³ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDDs) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [15].

Als einziges Ausschlusskriterium wurde festgelegt, dass keine chronische Nierenkrankheit im Stadium 4 oder 5 (ICD-10: N18.4, N18.5) innerhalb des Indexquartals oder 36 Monate vor Beginn des Indexquartals vorliegen darf.

Es verbleiben 204 023 Personen im Datensatz für das Jahr 2019.

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV abzuschätzen, rechnet WIG2 mithilfe der KM6-Statistik die Personen im Datensatz hoch und schätzt somit insgesamt für diesen Schritt eine Anzahl von 4 877 670 Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2019.

Schritt 3: Triglyceridwerte ≥ 150 ml/dl

Da die Datenbank des WIG2 keine Triglyceridwerte beinhaltet, hat der pU ergänzend IQVIA beauftragt, eine nicht interventionelle Studie mit Daten aus dem Disease Analyzer durchzuführen [13].

Die Datenbank Disease Analyzer umfasst laut pU ein Panel mit über 2500 Praxen und über 3100 Ärztinnen und Ärzten (Allgemein- und Fachärzte) in ganz Deutschland. Die Datenbank enthält Daten von insgesamt über 20 Millionen anonymisierten elektronischen Patientenakten mit einer Historie von bis zu 28 Jahren.

Diese Datenbank wurde für den Studienzeitraum von Januar bis Dezember 2019 ausgewertet. Einbezogen wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Dabei wurden kardiovaskuläre Erkrankungen über die ICD-10-Codierungen I20.- bis I25.- (Ischämische Herzkrankheiten), I63.- (Hirninfarkt), I64 (Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet), G45.- (Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome), I70.2 (Atherosklerose der Extremitätenarterien), I73.9 (Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet) und E11.5 (Diabetes mellitus, Typ 2, mit peripheren vaskulären Komplikationen) operationalisiert.

Diabetes mellitus Typ 2 wurde über den ICD-10-Code E11.- (Diabetes mellitus, Typ 2) operationalisiert.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden über die ICD-10-Codierungen I10.- (Essentielle [primäre] Hypertonie), E78.- (Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien), N18.- (Chronische Nierenkrankheit), N19 (Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz) und E11.2 (Diabetes mellitus, Typ 2, mit Nierenkomplikationen) operationalisiert.

Nachfolgend grenzte der pU diese Gruppe weiter ein auf Patientinnen und Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten von ≥ 150 mg/dl, und von diesen wurden wiederum diejenigen ausgewählt, die für mindestens 3 Monate mit Statinen behandelt wurden. Es wurden sowohl Angaben aus hausärztlichen als auch aus kardiologischen Praxen einbezogen. Alle Patientinnen und Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden separat nach den beiden Fachrichtungen der Praxen erfasst. Die Hochrechnung erfolgte durch Multiplikation der

Patientenzahlen mit separaten Hochrechnungsfaktoren für Hausärzte und Kardiologen, die den Anteilen dieser Praxen im Disease-Analyzer-Datenpanel entsprachen.

Dem pU zufolge wurde im Jahr 2019 in der Datenbank insgesamt eine Anzahl von 283 484 Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 mit mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor in einer Hausarztpraxis und 46 374 Patientinnen und Patienten mit entsprechender Diagnose in einer kardiologischen Praxis ermittelt. Nach Anwendung aller Einschlusskriterien ergaben sich 27 815 Patientinnen und Patienten in Hausarztpraxen und 414 Patientinnen und Patienten in kardiologischen Praxen mit erhöhten Triglyceridwerten von ≥ 150 mg/dl und Statin-Behandlung.

Hochgerechnet auf die gesamte deutsche GKV-Population wurde eine Anzahl von 11 927 026 Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung oder mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor geschätzt (siehe Tabelle 9). Davon hatten 5 304 356 Patientinnen und Patienten (44,5 %) dokumentierte Triglyceridwerte. Die Triglyceridwerte waren bei 2 141 943 Patientinnen und Patienten erhöht (≥ 150 mg/dl). Dies entspricht laut pU **18,0 %** der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 mit mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Zudem betrachtet der pU Triglyceridwerte im Bereich von ≥ 150 mg/dl und < 500 mg/dl. Für diese Gruppe schätzt er eine Anzahl von 2 061 619 Patientinnen und Patienten, woraus er einen Anteil von **17,3 %** an allen Patientinnen und Patienten mit entsprechender Diagnose herleitet.

Tabelle 9: Auswertungsergebnis nach Hochrechnung

Population	Anzahl der Patientinnen und Patienten in Hausarztpraxen	Anzahl der Patientinnen und Patienten in kardiologischen Praxen	Summe ^a
Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor	10 517 256	1 409 770	11 927 026
Davon mit dokumentierten Triglyceridwerten	5 126 181	178 174	5 304 355
Davon mit erhöhten Triglyceridwerten von ≥ 150 mg/dl	2 073 148	68 795	2 141 943 (18,0 % bezogen auf 11 927 026)
Davon mit erhöhten Triglyceridwerten im Bereich von ≥ 150 mg/dl und < 500 mg/dl	1 994 830	66 789	2 061 619 (17,3 % bezogen auf 11 927 026)
Davon mit einer Statin-Behandlung für mindestens 90 Tage innerhalb von 12 Monaten vor dem letzten Triglyceridwert	1 031 937	12 586	1 044 523
a. eigene Berechnung			

Durch die Anwendung der Anteilswerte in Höhe von 17,3 % bzw. 18,0 % auf das Zwischenergebnis von Schritt 2 ergeben sich 843 837 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, deren Triglyceridwerte im Bereich von ≥ 150 mg/dl und < 500 mg/dl liegen und 877 981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, deren Triglyceridwerte ≥ 150 mg/dl liegen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Anzumerken sind weiterhin folgende Aspekte:

Datenbasis

Der pU gewinnt Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus 2 separaten Routinedatenanalysen. Hierbei wurden für die Erfassung der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung und von Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Schritt 2 und Schritt 3 unterschiedliche Operationalisierungen verwendet. Wünschenswert wäre ein einheitliches Vorgehen, um die Übertragbarkeit zu gewährleisten.

Der pU beschreibt sein Vorgehen bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nahezu ausschließlich in Modul 5 des Dossiers. Eine detaillierte Darstellung in Modul 3 wäre wünschenswert.

Zu Schritt 2 „Weitere Analyseschritte“

Die Wahl der Einschlusskriterien ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, warum die Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5 ausgeschlossen werden. Der Fachinformation von Icosapent-Ethyl [8,10] sind keine Einschränkungen für Patientinnen und Patienten mit einer Nierenerkrankung zu entnehmen.

Beim Erfassen der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der WIG2-Auswertung ist unklar, ob eine einmalige Nennung einer relevanten Diagnose bereits ausreichte oder ob eine Diagnosevalidierung stattgefunden hat.

Es fehlen Informationen dazu, ob und wie eine Eingrenzung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus **ohne** kardiovaskuläre Erkrankung vorgenommen wurde. Somit ist unklar, ob das Fehlen dieser Eingrenzung ggf. zu Doppelzählungen von Patientinnen und Patienten geführt haben kann.

Zudem basieren die Angaben des pU auf dem Jahr 2019. Es erfolgt keine Hochrechnung auf das aktuelle Jahr 2021.

Zu Schritt 3 „Triglyceridwerte ≥ 150 ml/dl“

Bei der Routinedatenanalyse von IQVIA ist unklar, warum nur Patientinnen und Patienten mit Typ 2 Diabetes berücksichtigt wurden. Dem Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl ist diese Einschränkung nicht zu entnehmen.

Der pU beschreibt nicht, wie mit unterschiedlichen verfügbaren Triglyceridwerten zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei einer Person umgegangen wurde bzw. mit Triglyceridwerten, die älter als 1 Jahr sind.

Des Weiteren wurden für die Ermittlung der Anteilswerte in Höhe von 18,0 % bzw. 17,3 % mit erhöhten Triglyceridwerten auch diejenigen ohne dokumentierte Triglyceridwerte in die Grundgesamtheit einbezogen. Dadurch nimmt der pU implizit an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne **dokumentierte** Triglyceridwerte zu den Patientinnen und Patienten ohne erhöhte Triglyceridwerte gehören. Dieses Vorgehen führt potenziell zu einer Unterschätzung, da ca. 56 % der Patientinnen und Patienten keine dokumentierten Triglyceridwerte hatten.

Darüber hinaus ermittelt der pU in der IQVIA-Auswertung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten an allen Betroffenen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit Diabetes mellitus mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Das Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl sieht allerdings eine Behandlung mit Statinen vor. Somit ist unklar, in wieweit die Anteilswerte der Betroffenen mit erhöhten Triglyceridwerten bei Betrachtung der mit Statinen behandelten Personen abweichen.

Zusammenfassung

Da der pU im Schritt 3 zu einem nur Patientinnen und Patienten mit **dokumentierten** erhöhten Triglyceridwerten berücksichtigt, zum anderen nicht auf mit Statinen behandelten Personen einschränkt, sind die Angaben des pU insgesamt als unsicher zu bewerten. Zudem bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren in den beiden herangezogenen Auswertungen [13,14].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten 5 Jahren sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der mit Statinen behandelten Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 kardiovaskulären Risikofaktor in der GKV steigen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 10 in Verbindung mit Tabelle 11.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie als maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern. Fibrate waren ursprünglich ein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Fibrate jedoch nicht mehr von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Statine: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib
- Fixkombinationen aus Statinen und Cholesterinresorptionshemmern: Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib

Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Bewertung erfolgt deshalb exemplarisch anhand von Simvastatin, welches eine der Leitsubstanzen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren darstellt [16]. Im Folgenden werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie Simvastatin, Ezetimib, Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei Icosapent-Ethyl – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [8,10] – von einer kontinuierlichen Therapie aus. Bei Simvastatin und Ezetimib geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Therapie aus. Diese Angaben entsprechen den Fachinformationen [17,18].

Zu Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib macht der pU keine Angaben zur Behandlungsdauer. Jedoch lässt sich ausgehend von den Jahrestherapiekosten annehmen, dass der pU von einer kontinuierlichen Therapie ausgeht.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Icosapent-Ethyl, Simvastatin und Ezetimib entsprechen den Fachinformationen [10,17,18]. Jedoch bestimmt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie als **maximal tolerierte** medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die individuell maximal tolerierbare Dosierung kann von den Angaben in den Fachinformationen abweichen.

Zu Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib macht der pU keine Angaben zum Verbrauch. Jedoch lässt sich ausgehend von den Jahrestherapiekosten annehmen, dass der pU von einer Spanne aus einem minimalen und maximalen Verbrauch entsprechend den Fachinformationen ausgeht [19-21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Icosapent-Ethyl entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2021, der erstmaligen Auflistung. Die Angaben des pU zu den Kosten von Simvastatin, Ezetimib, Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Icosapent-Ethyl sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Simvastatin, Ezetimib, Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib sind ebenfalls plausibel. Zu beachten ist jedoch, dass die individuell maximal tolerierbare Dosierung von den Angaben in den Fachinformationen abweichen kann und dadurch abweichende Jahrestherapiekosten entstehen können.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Icosapent-Ethyl, da seiner Aussage nach eine fundierte Abschätzung nicht möglich sei. Die Kontraindikationen stellt der pU gemäß der Fachinformation [8,10] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Icosapent-Ethyl wird angewendet 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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: 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
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. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Icosapent-Ethyl	mit Statinen behandelte erwachsene 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 	843 837 ^b – 877 981 ^c	Da der pU im Schritt 3 zum einen nur Patientinnen und Patienten mit dokumentierten erhöhten Triglyceridwerten berücksichtigt, zum anderen nicht auf mit Statinen behandelten Personen einschränkt, sind die Angaben des pU insgesamt als unsicher zu bewerten. Zudem bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren in den beiden herangezogenen Auswertungen [13,14].
<p>a. Angabe des pU b. deren Triglyceridwerte im Bereich von ≥ 150 mg/dl und < 500 mg/dl liegen c. deren Triglyceridwerte ≥ 150 mg/dl liegen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Icosapent-Ethyl ^b	mit Statinen behandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie:	3077,11	0	0	3077,11	Die Jahrestherapiekosten für Icosapent-Ethyl sind plausibel.
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder ▪ Diabetes und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor 	52,74 ^c –249,73 ^d	0	0	52,74 ^c –249,73 ^d	Die Jahrestherapiekosten für Simvastatin, Ezetimib Atorvastatin/Ezetimib, Rosuvastatin/Ezetimib und Simvastatin/Ezetimib sind ebenfalls plausibel. Zu beachten ist jedoch, dass die individuell maximal tolerierbare Dosierung von den Angaben in den Fachinformationen abweichen kann und dadurch abweichende Jahrestherapiekosten entstehen können.
<p>a. Angaben des pU b. zusätzlich sind Kosten für Statine zu berücksichtigen. c. Diese Kosten beziehen sich auf Simvastatin. d. Diese Kosten beziehen sich auf Rosuvastatin/Ezetimib.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Gebrauchsinformation von Icosapent-Ethyl werden keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation von Ärzten und anderem medizinischen Personal, die Infrastruktur und die Dauer der Behandlung genannt. Darüber hinaus ist keine Ausstattung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich.“

Die empfohlene Tagesdosis zur oralen Anwendung beträgt 4 Kapseln, wobei zweimal täglich jeweils zwei Kapseln zu 998 mg eingenommen werden. Icosapent-Ethyl sollte zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Um sicherzustellen, dass die volle beabsichtigte Dosis eingenommen wird, sollte den Patienten geraten werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und sie nicht zu zerbrechen, zu zerkleinern, aufzulösen oder zu zerkauen. Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten Patienten die vergessene Dosis einnehmen, sobald sie sich daran erinnern. Wenn die Einnahme einer Tagesdosis vergessen wurde, sollte bei der nächsten Einnahme keine doppelte Dosis eingenommen werden. Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters, einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung empfohlen.

Icosapent-Ethyl wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren empfohlen, da es im Anwendungsgebiet Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten sowie weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen keinen relevanten Nutzen gibt.

Die Warnhinweise für Patienten mit Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere, Leberfunktionsstörung, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Vorgeschichte und mit Einnahme von Antithrombotika (d. h. Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, und/oder oralen Antikoagulantien) sind zu beachten.

Icosapent-Ethyl wurde in einer Dosierung von vier 998-mg-Kapseln/Tag in Studien mit den nachfolgend genannten Arzneimitteln untersucht, die typische Substrate von Cytochrom-P450-Enzymen sind: Omeprazol, Rosiglitazon, Warfarin und Atorvastatin. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Icosapent-Ethyl während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Es ist nicht bekannt, ob Icosapent-Ethyl in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Icosapent-Ethyl verzichtet werden soll / die Behandlung mit Icosapent-

Ethyl zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu Icosapent-Ethyl werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- *Blutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie*
- *Vorhofflimmern/Vorhofflattern*

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten); Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation].
4. Amarin Pharma. A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial); Clinical Study Report [unveröffentlicht].
5. Amarin Pharma. A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) [online]. [Zugriff: 28.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004726-10.
6. Amarin Pharma. A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) [online]. 2013 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4656>.
7. Amarin Pharma. A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin. The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4 g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a First Major Cardiovascular Event [online]. 2019 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492361>.

8. AMARIN. Vazkepa 998 mg Weichkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380(1): 11-22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
10. European Medicines Agency. Vazkepa; assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report [online]. 2019 [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-83_Ezetimib-zur-Praevention-kardiovaskulaerer-Ereignisse_Rapid-Report_V2-0.pdf.
13. Iqvia. DiseaseAnalyzer Study.
14. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. Epidemiologie von Hyperlipidämie in Deutschland: Eine retrospektive longitudinale Kohortenstudie basierend auf Versicherungsdaten; Studienbericht [unveröffentlicht].
15. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 29.09.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2021 [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2021]. URL: <https://www.kbv.de/html/2944.php>.
17. Heumann Pharma. Fachinformation Ezetimib Heumann (Stand: August 2017) [online]. URL: https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Ezetimib-Heumann-10-mg-Tabletten.pdf.
18. Stadapharm. Fachinformation Simvastatin (Stand: September 2015) [online]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/simvastatinstada5mg-10mg-20mg-40mgfilmtabletten.pdf>.
19. Apontis Pharma. Atorimib Tabletten (Stand: April 2021) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022676>.
20. Elpen Pharma. Rosuvastatin/Ezetimib Elpen (Stand: April 2021) [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022949>.

21. Zentiva Pharma. Fachinformation Ezetimib Simvastatin Zentiva (Stand: Dezember 2020) [online]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/ezetimib-simvastatin-zentiva/fi-ezetimib_simvastatin.pdf.
22. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-S45.
<https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
icosapent ethyl OR AMR-101

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(icosapent ethyl*) OR AMR-101 OR AMR101

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
icosapent ethyl OR AMR-101 OR AMR101 OR AMR 101 without Synonyms

Anhang B Ergänzende Darstellung der REDUCE-IT Studie

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
REDUCE-IT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung ^b oder mit Diabetes mellitus und mindestens 1 zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor ^c ; Nüchtern-TG-Werte ≥ 135 mg/dl und < 500 mg/dl ^d , LDL-C-Wert > 40 mg/dl und ≤ 100 mg/dl und unter einer stabilen Statintherapie (mit oder ohne Ezetimib) ^e	jeweils in Kombination mit einer stabilen Therapie aus Statinen ± Ezetimib ^e <ul style="list-style-type: none"> ▪ Icosapent-Ethyl (N = 4089) ▪ Placebo (N = 4090) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 60 Tage^f ▪ Behandlung: ereignisgesteuerte Studiendauer: nach ca. 1612 Ereignissen im primären Endpunkt (mediane Behandlungsdauer betrug 4,9 Jahre)^g ▪ Beobachtung: bis zu 30 Tage nach Studienende 	473 Zentren in: Australien, Indien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Ukraine, USA 11/2011–05/2018	primär: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt [einschließlich stummer Myokardinfarkt], nicht tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina Pectoris ^h) sekundär: Gesamt-mortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. definiert als Männer und Frauen im Alter von ≥ 45 Jahren mit mindestens 1 der folgenden Ereignisse in der Vorgeschichte: kardiovaskuläre Krankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder Erkrankung der Arteria carotis, periphere arterielle Verschlusskrankheit</p> <p>c. definiert als Männer und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren mit medikamentös behandeltem Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) und mindestens 1 der folgenden zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren: hohes Alter, Rauchen, Hypertonie, niedriger HDL-C, erhöhtes hsCRP, Nierenfunktionsstörung, Retinopathie, Mikro- oder Microalbuminuria oder ABI $< 0,9$</p> <p>d. Der erforderliche Nüchtern-TG-Wert beim Screening wurde mit dem Protokoll-Amendment 1 (16.05.2013) von 135 mg/dl (entspricht einer berücksichtigten 10-prozentigen Variabilität des Zielwerts von 150 mg/dl) auf 200 mg/dl erhöht (ohne berücksichtigte Variabilität).</p> <p>e. Stabile Therapie war definiert als Behandlung mit demselben Statin in gleichbleibender Tagesdosis seit mindestens 28 Tagen vor der qualifizierenden Bestimmung der Lipidwerte (TG und LDL-C) sowie, falls zutreffend, Behandlung mit Ezetimib in gleichbleibender Tagesdosis seit mindestens 28 Tagen vor der qualifizierenden Bestimmung der Lipidwerte (TG und LDL-C).</p> <p>f. Mit dem Protokoll-Amendment 1 (16.05.2013) wurde die Dauer des Screenings von 42 auf 60 Tage verlängert.</p> <p>g. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 28. November 2011 eingeschlossen und die letzte Patientin bzw. der letzte Patient am 4. August 2016. Dennoch haben alle Patientinnen und Patienten die Studie zur gleichen Zeit abgeschlossen (innerhalb eines 30-Tage-Fensters nach dem Studienenddatum), unabhängig von dem Datum, an dem sie eingeschlossen wurden.</p> <p>h. deren Ursache mittels invasiver / nicht invasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte</p> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LDL-C: Low density Lipoprotein-Cholesterin; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TG: Triglyceride; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Intervention	Vergleich
REDUCE-IT	Icosapent-Ethyl Weichkapseln 2-mal 1 g, 2-mal täglich (4 g täglich), oral +	Placebo (Mineralöl) 2 Weichkapseln, 2-mal täglich (4 Kapseln täglich), oral +
Fortführung einer Statintherapie in stabiler Dosierung, ggf. zusätzliche Gabe von Ezetimib ^a		
Vor- und Begleitbehandlung		
<u>erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung von Diabetes mellitus, Bluthochdruck und / oder andere das kardiovaskuläre Risiko reduzierende Medikationen ▪ Zu Studienbeginn wurden alle Patientinnen und Patienten angewiesen eine ärztlich empfohlene Diät zu halten, sowie auf übermäßigen Alkoholkonsum zu verzichten. 		
<u>nicht erlaubt^b</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Folgende lipidverändernde Medikationen, Nahrungsergänzungs- oder Nahrungsmittel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Niacin > 200 mg/Tag oder Fibrate^b ▫ Omega-3-Fettsäure enthaltende Medikationen bzw. Nahrungsmittel^b ▫ Gallensäure-Sequestrierer^b ▫ Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK9)-Inhibitoren^b ▪ andere Medikationen (nicht zur Veränderung der Lipidwerte indiziert): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cyclophosphamid oder systemische Retinoide^b ▫ Tamoxifen, Östrogene, Gestagene, Schilddrüsenhormone, systemische Kortikosteroide (lokale, topische, inhalative und / oder nasale Kortikosteroide waren erlaubt); HIV-Proteasehemmer, deren Dosierung nicht seit ≥ 28 Tagen vor Bestimmung der qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) stabil war 		
<p>a. Die Patientinnen und Patienten sollten ihre seit mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung bestehende stabile Statintherapie ± 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) nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes möglich.</p> <p>b. Die Anwendung als Begleitbehandlung war nur aus zwingenden medizinischen Gründen möglich.</p> <p>DHA: Docosahexaensäure; EPA: Eicosapentaensäure; HIV: Humanes-Immundefizienzvirus; ITT: Intention-to-treat; LDL-C: Low density Lipoprotein-Cholesterin; PCSK9: Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9; TG: Triglyceride; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^a = 4089	Placebo+ Statine ± Ezetimib N ^a = 4090
REDUCE-IT		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (8)	63 (8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	29 / 71
Abstammung, n (%)		
weiß	3691 (90)	3688 (90)
schwarz oder afroamerikanisch	69 (2)	89 (2)
asiatisch	225 (6)	221 (5)
amerikanische Ureinwohner oder indigene Einwohner Alaskas	18 (< 1)	11 (< 1)
indigene Einwohner Hawaiis und anderer pazifischer Inseln	7 (< 1)	3 (< 1)
Mehrere	49 (1)	42 (1)
Sonstige oder keine Angabe	30 (1)	36 (1)
geografische Region, n (%)		
westliche Länder (USA, Kanada, die Niederlande, Australien, Neuseeland und Südafrika)	2906 (71)	2905 (71)
Osteuropa (Polen, Rumänien, Russland und Ukraine)	1053 (26)	1053 (26)
Asien-Pazifik (Indien)	130 (3)	132 (3)
Metabolisches Syndrom ^b , n (%)	3792 (93)	3753 (92)
Body Mass Index [kg/m ²], MW (SD)	31,5 (5,4)	31,7 (5,5)
LDL-C [mg/dl], Median [Q1; Q3]		
Berechnung nach Friedwald	73,0 [60,5; 85,5]	74,5 [61,5; 86,5]
Berechnung nach Hopkins	85,8 [74,1; 97,2]	86,7 [75,0; 98,2]
Ultrazentrifugation ^c	74,0 [61,0; 88,0]	75,0 [63,0; 89,0]
Nicht-HDL-C [mg/dl], Median [Q1; Q3]	118,0 [104,0; 132,0]	118,5 [105,0; 133,0]
Triglyceride [mg/dl], Median [Q1; Q3]	216,5 [176,5; 272,0]	216,0 [175,5; 274,0]
Vorgeschichte mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung ^d , n (%)	2816 (69)	2835 (69)
Vorgeschichte mit atherosklerotischer koronarer Herzkrankheit und verwandten Morbiditäten ^d	2387 (58)	2393 (59)
ischämische dilatative Kardiomyopathie	137 (3)	109 (3)
Myokardinfarkt	1938 (47)	1881 (46)
instabile Angina	1017 (25)	1015 (25)
Vorgeschichte mit atherosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung und verwandten Morbiditäten ^d	641 (16)	662 (16)
Erkrankung der Halsschlagader	343 (8)	372 (9)
ischämischer Schlaganfall	267 (7)	242 (6)
transitorischer ischämischer Anfall	194 (5)	181 (4)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^a = 4089	Placebo+ Statine ± Ezetimib N ^a = 4090
Vorgeschichte mit atherosklerotischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit ^d	387 (9)	388 (9)
Knöchel-Arm-Index < 0,9 ohne Symptome einer Claudicatio intermittens	97 (2)	76 (2)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	377 (9)	377 (9)
Diabetes mellitus, n (%)		
kein Diabetes mellitus	1695 (41)	1694 (41)
Diabetes mellitus Typ 1	27 (1)	30 (1)
Diabetes mellitus Typ 2	2366 (58)	2363 (58)
sowohl Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2	1 (< 1)	0 (0)
keine Angabe	0 (0)	3 (< 1)
chronische Nierenerkrankung [eGFR-Kategorie], n (%)		
normal (≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	963 (24)	939 (23)
mild (60 ml/min/1,73 m ² bis < 90 ml/min/1,73 m ²)	2217 (54)	2238 (55)
moderat bis schwer (< 60 ml/min/1,73 m ²)	905 (22)	911 (22)
keine Angabe	4 (< 1)	2 (< 1)
Statin-Dosis ^e , n (%)		
niedrig ^f	254 (6)	267 (7)
mittel ^g	2533 (62)	2575 (63)
hoch ^h	1290 (32)	1226 (30)
Therapieabbruch ⁱ , n (%)	1322 (32) ^j	1530 (37) ^j
Studienabbruch n (%)	405 (10)	460 (11)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. metabolisches Syndrom definiert nach Alberti 2009 [22], mit Cut-off-Werten für den Taillenumfang von ≥ 88 cm für alle Frauen und asiatischen, hispano- und lateinamerikanischen Männer sowie ≥ 102 cm für alle anderen Männer</p> <p>c. Werte liegen im Icosapent-Ethyl-Arm für 3726 (91 %) und im Placeboarm für 3700 (90 %) Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>d. In den untergeordneten Kategorien waren jeweils Mehrfachnennungen möglich.</p> <p>e. Die Statin-Dosis wurde von pU in Anlehnung an die Cholesterin-Leitlinie von American College of Cardiology/American Heart Association (Stone 2013 [23]) eingestuft.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin < 10 mg, Rosuvastatin < 5 mg, Simvastatin < 20 mg, Pravastatin < 40 mg, Lovastatin < 40 mg, Fluvastatin < 80 mg oder Pitavastatin < 2 mg</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin 10 bis < 40 mg, Rosuvastatin 5 bis < 20 mg, Simvastatin 20 bis < 80 mg, Pravastatin 40 mg, Lovastatin 40 mg, Fluvastatin 80 mg oder Pitavastatin 2 mg</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 20 mg oder Simvastatin 80 mg</p> <p>i. Die häufigsten Gründe für Therapieabbrüche waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten (629 [15 %] vs. 713 [17 %]) und UE (375 [9 %] vs. 413 [10 %])</p> <p>j. eigene Berechnung</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^a = 4089	Placebo+ Statine ± Ezetimib N ^a = 4090
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 16: Hintergrundtherapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Hintergrundtherapie, n (%)			
	Therapie zu Studienbeginn		Begleitende Therapie im Studienverlauf (inkl. Studienbeginn) ^a	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^b = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N ^b = 4090	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^b = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N ^b = 4090
REDUCE-IT				
Statine ^c	4077 (> 99)	4068 (> 99)	4078 (> 99)	4078 (> 99)
Atorvastatin	1624 (40)	1641 (40)	k. A.	k. A.
Rosuvastatin	888 (22)	867 (21)	k. A.	k. A.
Simvastatin	1238 (30)	1223 (30)	k. A.	k. A.
Pravastatin	314 (8)	303 (7)	k. A.	k. A.
Lovastatin	62 (2)	67 (2)	k. A.	k. A.
Fluvastatin	9 (< 1)	14 (< 1)	k. A.	k. A.
Pitavastatin	8 (< 1)	13 (< 1)	k. A.	k. A.
Ezetimib	262 (6)	262 (6)	323 (8)	345 (8)
Antihypertonika	3895 (95)	3895 (95)	3972 (97)	3956 (97)
Gerinnungshemmer	3257 (80)	3236 (79)	3407 (83)	3417 (84)
Betablocker	2902 (71)	2880 (70)	3145 (77)	3135 (77)
Antidiabetika	2190 (54)	2196 (54)	2442 (60)	2425 (59)
ACE-Hemmer	2112 (52)	2131 (52)	2364 (58)	2382 (58)
ARB	1108 (27)	1096 (27)	1396 (34)	1375 (34)
<p>a. Begleitmedikationen wurden vom pU als Medikationen (außer Studienmedikation) definiert, welche fortlaufend eingenommen oder zum Datum der Randomisierung oder danach abgebrochen wurden.</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c. In den untergeordneten Kategorien waren jeweils Mehrfachnennungen möglich</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Hintergrundtherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 17: Statin-Dosis im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N ^a = 4089			Placebo + Statine ± Ezetimib N ^a = 4090		
	Niedrige Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 254	Mittlere Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 2533	Hohe Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 1290	Niedrige Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 267	Mittlere Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 2575	Hohe Statin-Dosis zu Studienbeginn N ^b = 1226
REDUCE-IT						
höchste Statin-Dosis ^{c, d, e, n} (%)						
niedrig ^f	184 (72)	6 (< 1)	0 (0)	193 (72)	5 (< 1)	0 (0)
mittel ^g	54 (21)	2200 (87)	12 (1)	53 (20)	2100 (82)	11 (1)
hoch ^h	13 (5)	292 (12)	1255 (97)	19 (7)	431 (17)	1198 (98)
fehlend ⁱ	3 (1)	35 (1)	23 (2)	2 (1)	39 (2)	17 (1)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Angaben zur Statin-Einnahme zu Visite 2 (Randomisierung)</p> <p>c. höchste im gesamten Studienverlauf eingenommene Statin-Dosis nach Studienbeginn (d. h. ohne Dosis zu Studienbeginn)</p> <p>d. Die Statin-Dosis wurde von pU in Anlehnung an die Cholesterin-Leitlinie von American College of Cardiology/American Heart Association (Stone 2013) eingestuft [23].</p> <p>e. Prozentwerte sind eigene Berechnungen und basieren auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Angaben zur jeweiligen Statin-Dosis zu Visite 2 (Randomisierung)</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin < 10 mg, Rosuvastatin < 5 mg, Simvastatin < 20 mg, Pravastatin < 40 mg, Lovastatin < 40 mg, Fluvastatin < 80 mg oder Pitavastatin < 2 mg</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin 10 bis < 40 mg, Rosuvastatin 5 bis < 20 mg, Simvastatin 20 bis < 80 mg, Pravastatin 40 mg, Lovastatin 40 mg, Fluvastatin 80 mg oder Pitavastatin 2 mg</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen erhielten: Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 20 mg oder Simvastatin 80 mg</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Angabe zur Einnahme einer Statin-Dosis der entsprechenden Kategorie nach Studienbeginn; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines medizinisch-fachlichen Beraters erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Egidi, Günther	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?