



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Icosapent-Ethyl wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfassen mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Icosapent-Ethyl

Beschluss vom: 17. Februar 2022
 In Kraft getreten am: 17. Februar 2022
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit erhöhten Triglyceriden (≥ 150 mg/dl) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl in Kombination mit Statin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit erhöhten Triglyceriden (≥ 150 mg/dl) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Vorteil beim kombinierten Endpunktes MACE sowie bei den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“, die jedoch aufgrund der Unsicherheiten nicht beurteilt werden können.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-113) und dem Addendum (A22-03) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil beim spezifischen UE „Blutungen“.

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie REDUCE-IT: Icosapent-Ethyl vs. Placebo (jeweils zusätzlich zu Statin plus ggf. Ezetimib)

Mortalität

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt- mortalität	4089	k. A. 274 (6,7)	4090	k. A. 310 (7,6)	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^e 0,87 [0,74; 1,02]; 0,092

Morbidität

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MACE ^c	4089	k. A. 459 (11,2)	4090	k. A. 606 (14,8)	0,74 [0,65; 0,83]; < 0,001 AD = 3,6 %

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kardiovasku- lärer Tod ^d	4089	k. A. 174 (4,3)	4090	k. A. 213 (5,2)	0,80 [0,66; 0,98]; 0,032
nicht tödlicher Myokard- infarkt ^d	4089	k. A. 237 (5,8)	4090	k. A. 332 (8,1)	0,70 [0,59; 0,82]; < 0,001 AD = 2,3 %
nicht tödlicher Schlaganfall ^d	4089	k. A. 85 (2,1)	4090	k. A. 118 (2,9)	0,71 [0,54; 0,94]; 0,015 AD = 0,8 %
Gesamt- hospitalisierung	Es liegen keine Daten vor.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie REDUCE-IT nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	4089	3343 (81,8)	4089	3343 (81,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4089	1252 (30,6)	4090	1254 (30,7)	1,00 [0,94; 1,07]; 0,982

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^f Absolute Differenz (AD) ^e
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4089	321 (7,9)	4090	335 (8,2)	0,96 [0,83; 1,11]; 0,682
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Rhabdomyolyse (PT, UEs)	4089	3 (0,1)	4090	6 (0,1)	0,50 [0,13; 2,00] ^g ; 0,352
Blutungen (SMQ, UEs) ^h	4089	482 (11,8)	4090	404 (9,9)	1,19 [1,05; 1,35]; 0,006 AD = 1,9 %
Blutungen (SMQ, SUEs) ^h	4089	111 (2,7)	4090	85 (2,1)	1,31 [0,99; 1,73]; 0,071
schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) ⁱ	4089	16 (0,4)	4090	12 (0,3)	1,33 [0,63; 2,82]; 0,532
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (kardiovaskuläre Risikokategorie [Sekundärprävention; Primärprävention], geografische Region, Anwendung von Ezetimib)</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung</p> <p>c. MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>d. dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse</p> <p>e. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>f. Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])</p> <p>g. Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>h. operationalisiert als die folgenden SMQs (codiert nach MedDRA): „Gastrointestinale Blutung (SMQ)“, „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ)“ und „Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (SMQ)“</p> <p>i. operationalisiert als SMQ „Erkrankungen der Leber“ (codiert nach MedDRA)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MACE = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit erhöhten Triglyzeriden (≥ 150 mg/dl) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse

ca. 844 000 bis 878 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vazkepa (Wirkstoff: Icosapent-Ethyl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Erwachsene mit erhöhten Triglyzeriden (≥ 150 mg/dl) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Icosapent-Ethyl	3 079,99 €
+ Simvastatin ²	53,62 € - 99,06 €
Gesamt:	3 133,61 € - 3 179,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Monotherapie</i>	
Simvastatin ²	53,62 € - 99,06 €
<i>Kombinationstherapie</i>	
Simvastatin ² + Ezetimib	203,93 € - 249,30 € ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt mit einem Dosierungsbereich von 20 – 80 mg.

³ Aus Gründen des Wirtschaftlichkeitsprinzips setzt sich die Spanne zusammen aus einer Kombination der Mono-Präparate mit 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin (= untere Grenze), sowie der Fixkombination aus 10 mg Ezetimib / 80 mg Simvastatin (= obere Grenze).

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*