

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl (Vazkepa) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Icosapent-Ethyl ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl (Vazkepa) gemäß Fachinformation

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 17.02.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Icosapent-Ethyl sind für die Behandlung von Erwachsenen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten Statine, Fibrate, Ezetimib, Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren sowie auch Kombinationsarzneimittel (Statin/Ezetimib) zugelassen.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant:

Anlage III der AM-RL (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)

- Nr. 35. Lipidsenker
- Nr. 35a. Evolocumab
- Nr. 35b. Alirocumab

Anlage IV der AM-RL (Therapiehinweise)

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

Anlage XII der AM-RL (Nutzenbewertung §35a SGB V)

- Evolocumab (Beschlüsse vom 2. September 2018 und 9. März 2016)
- Alirocumab (Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit Hypertriglyceridämie, bei denen ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht (aufgrund etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären

Risikofaktor). In den Leitlinien und der aktuellen schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften werden zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patientinnen und Patienten mit erhöhten Triglyceriden und hohem kardiovaskulärem Risiko neben Statinen insbesondere Ezetimib empfohlen. Zwar werden in der aktuellen schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften auch PCSK9-Inhibitoren zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als mögliche Option erwähnt, aber da im vorliegenden Anwendungsgebiet die diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapien noch nicht ausgeschöpft sind und somit auch noch keine Indikation zur LDL-Apherese besteht, sind PCSK9-Inhibitoren gemäß Anlage III der AM-Richtlinie für diese Patienten nicht verordnungsfähig. Darüber hinaus konnten die beiden Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab keinen Zusatznutzen in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zeigen. Aus diesen Gründen kommen die PCSK9-Inhibitoren vorliegend nicht als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.

In der Evidenz wird darüber hinaus die Behandlung der Grunderkrankung(en), möglicher sekundärer Ursachen der Hypertriglyceridämie und auch Lebensstilmaßnahmen empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie bzw. mit gemischter Hyperlipidämie und erhöhten Triglyceriden werden Fibrate zwar empfohlen, jedoch nicht explizit zur Reduktion von kardiovaskulären Risiken. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Vazkepa Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung umfasst, werden Fibrate aus Sicht des G-BA insbesondere auch unter Berücksichtigung der aktuellen Äußerung der Fachgesellschaften nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Erwachsene mit erhöhten Triglyceriden (≥ 150 mg/dL) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann dabei auch die Kombination der beiden genannten Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).

Es wird dabei 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. Der aktuelle deutsche Versorgungskontext ist entsprechend zu berücksichtigen. Entsprechend sollte eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.

Sofern sekundäre Ursachen ausschlaggebend für die Hypertriglyceridämie sind, sind diese entsprechend zu behandeln.

Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, Nr. 35. Lipidsenker, Nr. 35a. Evolocumab, Nr. 35b. Alirocumab) sowie die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl nicht explizit Patientinnen und Patienten adressiert, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, wird davon ausgegangen, dass eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nicht für alle Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen die zweckmäßige Vergleichstherapie im Verfahren geändert. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vor diesem Hintergrund ist darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie REDUCE-IT vor, die die Gabe von Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Statinen und ggf. Ezetimib, bei Erwachsenen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten untersucht.

Es wurden zum einen Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention, ca. 30 %) eingeschlossen: Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit medikamentös behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) und mindestens eine 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) $< 0,9$. Zum anderen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, d. h. mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (Sekundärprävention, ca. 70 %) eingeschlossen. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung war definiert als das Vorliegen mindestens eine der folgenden Ereignisse: Erkrankung der Koronararterien, zerebrovaskuläre Erkrankung oder Erkrankung der Karotis oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, sollten 28 Tage vor Randomisierung unter einer stabilen Therapie mit Statinen und ggf. 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 aufweisen. Eine stabile Therapie wurde definiert als eine gleichbleibende tägliche Statin-Dosis desselben Statins sowie (sofern zutreffend) eine gleichbleibende tägliche Ezetimib-Dosis. Während des Studienverlaufs 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.

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

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer stabilen Hintergrundtherapie aus Statin und ggf. Ezetimib entweder 2 g Icosapent-Ethyl oder Mineralöl (als Placebo) jeweils 2-mal täglich oral als Weichkapsel. Eine Therapieanpassung (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 zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens einer Woche möglich.

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.

Das Studienende war ereignisgesteuert. Die individuellen Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Patientinnen und Patienten variieren; im Median betrug die Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen der REDUCE-IT Studie 4,9 Jahre.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ bestimmt. Darüber hinaus sollte eine Anpassung der Basis- bzw. Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein.

Die eingeschlossene Patientenpopulation sollte zum Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl unter einer stabilen Statintherapie (\pm Ezetimib) aufweisen. Die Statintherapie inkl. der Dosierung sollte dabei mindestens 28 Tagen vor Studienbeginn bestehen und bis zum Studienende beibehalten werden, außer bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder fehlender Wirksamkeit. Die Wirksamkeit wird dabei gemäß Leitlinien² unter anderem anhand des LDL-C-Wertes der Patientinnen und Patienten beurteilt. Vorliegend waren die Prüferärztinnen und Prüferärzte jedoch im Studienverlauf gegenüber den LDL-C-Werten der Patientinnen und Patienten verblindet und es erfolgte erst bei LDL-C-Werten > 130 mg/dl in zwei aufeinanderfolgenden Messungen eine Entblindung der Prüferärztinnen und Prüferärzte hinsichtlich der LDL-C-Werte. Es bestand dann die Möglichkeit, im Sinne einer Notfalltherapie

² ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS): 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>

entweder die Dosis des bestehenden Statins zu erhöhen oder die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu erwägen.

Zu Studienbeginn erhielt ein Großteil der Patientinnen und Patienten (62 - 63 %) mittlere und etwa ein Drittel hohe Statindosen; ca. 6 % erhielten zusätzlich Ezetimib. Damit lagen die LDL-C-Werte in beiden Studienarmen zu Studienbeginn im Median bei ca. 74 - 75 mg/dl³. Abgesehen von einem leichten Anstieg der LDL-C-Werte im Vergleichsarm kurz nach Studienbeginn, blieben diese im Median über den Studienverlauf jeweils in beiden Studienarmen weitgehend unverändert. Therapieoptimierungen hinsichtlich der LDL-C-Wert-senkenden Therapie erfolgten in der Studie dabei nur in geringem Umfang: So geht aus den Angaben in den weiteren Studienunterlagen zur Begleitmedikation hervor, dass in beiden Studienarmen ca. 25 % der Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Statindosis zu Studienbeginn im weiteren Studienverlauf eine Dosiserhöhung auf eine moderate oder hohe Dosis erhalten haben. Im gesamten Studienverlauf erhielten 38 % der Patientinnen und Patienten im Icosapent-Ethyl- und 40 % im Kontroll-Arm Statine in hoher Dosierung und 8 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erhielten Ezetimib als zusätzliche Therapie. Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, inwieweit für die verbleibenden Patientinnen und Patienten die noch bestehenden Therapieoptionen nicht geeignet oder ausgeschöpft waren. Daher ist insgesamt unsicher, ob noch weitere Eskalationen der Statin- oder Ezetimibtherapie jeweils in beiden Studienarmen gleichermaßen nötig oder möglich gewesen wären, um eine weitere LDL-C-Senkung und eine mit der LDL-C-Senkung verbundene Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in jeweils beiden Armen zu erreichen.

In der aktuellen ESC/EAS Leitlinie² wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen neben einer Gewichtsreduktion und Änderung des Lebensstils die Absenkung des LDL-C-Werts von zentraler Bedeutung für die Reduzierung dieses Risikos ist. Dabei werden für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse LDL-C-Zielwerte < 70 mg/dl bzw. mit sehr hohem Risiko LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl empfohlen. Auch aus der Nationalen Versorgungsleitlinie⁴ geht hervor, dass eine weitere Eskalation mit Ezetimib optional erwogen werden kann, insbesondere wenn keine hohen Statindosen vertragen werden oder wenn die Zielwerte < 70 mg/dl unter der maximal verträglichen Statindosis nicht erreicht werden. Die Patientinnen und Patienten wiesen jedoch zu Studienbeginn bereits LDL-C-Werte im Median von 74 - 75 mg/dl auf und diese blieben in jeweils beiden Studienarmen über den Studienverlauf weitgehend unverändert. Eine weitere Reduktion bis < 70 mg/dl bzw. < 55 mg/dl hätte in der Studie REDUCE-IT beispielsweise noch durch eine Eskalation mit Ezetimib erreicht werden können. Im Stellungnahmeverfahren wurde vorgetragen, dass die LDL-C-Werte, auf welche die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn der Studie REDUCE-IT eingestellt waren, weitestgehend in einem akzeptablen Bereich lägen. Dessen unbenommen, seien aus Sicht der Kliniker bei Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dennoch weitere Eskalationsmöglichkeiten beispielsweise durch den Einsatz von Ezetimib zu erwägen. Daten des pharmazeutischen

³ Die LDL-C-Werte betragen im Median [1. Quartil; 3. Quartil] 74,0 mg/dl [61,0; 88,0] im Icosapent-Ethyl- und 75,0 mg/dl [63,0; 89,0] im Kontroll-Arm.

⁴ Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf

Unternehmers zeigen, dass der Anteil von Personen mit LDL-C-Werten < 55 mg/dl zu Studienbeginn etwa 13 %⁵ betrug.

Der pharmazeutische Unternehmer legte nach der mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weitere Daten zu den Anteilen derjenigen Patientinnen und Patienten der REDUCE-IT Studie vor, die einen LDL-C-Wert unter 40 mg/dl, über 100 mg/dl (bzw. 100 bis 130 mg/dl) und über 130 mg/dl im Studienverlauf aufweisen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten prozentualen Anteile sind jedoch unterschätzt, da die Beobachtungszeiten in der Studie patientenindividuell unterschiedlich war und die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko bereits ein Jahr nach Randomisierung sowie auch im weiteren Studienverlauf deutlich abnahm. Den Daten⁶ ist zu entnehmen, dass etwa ein Jahr nach Studienbeginn ca. 19 % der Patientinnen und Patienten im Icosapent-Ethyl-Arm und ca. 26 % im Kontrollarm LDL-C-Werte > 100 mg/dl aufwiesen. Diese Anteile blieben im Studienverlauf weitgehend unverändert.

Wie bereits beschrieben, waren laut Studienprotokoll Therapieanpassungen in der Studie erst ab LDL-C-Werten > 130 mg/dl erlaubt. Vor dem Hintergrund der langen Behandlungsdauer von etwa 5 Jahren entspricht dieses Vorgehen jedoch weder dem Versorgungsstandard noch den Leitlinienempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit (sehr) hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nicht für alle Patientinnen und Patienten angezeigt ist, geht aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, inwieweit für die Patientinnen und Patienten die noch bestehenden Therapieoptionen (Eskalation der Statintherapie oder Zugabe von Ezetimib) nicht geeignet oder ausgeschöpft waren. Insgesamt verbleiben damit große Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine weitere Therapieeskalation vorgenommen hätte werden können oder müssen – insbesondere unter Berücksichtigung der langen Studiendauer.

Dennoch wird die Studie REDUCE-IT auch aufgrund ihrer Dauer und Größe mit ca. 8.200 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bei der Gesamtmortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

MACE

Der Endpunkt MACE (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis) ist ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, der sich aus den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zusammensetzt.

⁵ Siehe im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichte Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu Wirksamkeitsendpunkten von einer post-hoc definierten Subgruppe „LDL-C-Wert < 55 mg/dl zu Studienbeginn“.

⁶ Berechnung des IQWiG anhand der vorgelegten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientinnen und Patienten der REDUCE-IT Studie, die einen LDL-C-Wert über 100 mg/dl im Studienverlauf: Ermittlung der prozentualen Anteile nicht anhand der Intention-to-treat (ITT)-Population, sondern anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, die zu dem jeweiligen Visite-Zeitpunkt noch unter Beobachtung standen.

Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Icosapent-Ethyl- im Vergleich zum Kontroll-Arm. Bei den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigen sich ebenso statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Icosapent-Ethyl.

Hospitalisierung

Daten zur Gesamthospitalisierung liegen nicht vor. In der Studie wurden die Endpunkte „Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ erfasst. Da die Gesamthospitalisierung als vorrangig angesehen wird, werden diese Ergebnisse nur ergänzend beschrieben. Es traten im Icosapent-Ethyl-Arm statistisch signifikant weniger „Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris“ auf. Beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie REDUCE-IT nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Als spezifische UE wurden Rhabdomyolyse (PT, UE), Blutungen (SMQ, UE bzw. SUE) und schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) erfasst. Es traten dabei statistisch signifikant häufiger Blutungen (SMQ, UE) im Icosapent-Ethyl im Vergleich zum Kontrollarm auf. Bei den weiteren Endpunkten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl zur „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten“, wurde die randomisierte, doppelblinde Studie REDUCE-IT zugrunde gelegt, die die Gabe von Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Therapie aus Statin und ggf. Ezetimib) untersucht. Aus der Studie REDUCE-IT liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Bei der Gesamtmortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Icosapent-Ethyl- im Vergleich zum Kontroll-Arm beim kombinierten Endpunkt MACE. Bei den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigen sich ebenso statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Icosapent-Ethyl. Daten zur Gesamthospitalisierung liegen nicht vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie REDUCE-IT nicht erhoben.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich beim spezifischen UE Blutungen (SMQ, UE) ein Nachteil zuungunsten von Icosapent-Ethyl.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich Vorteile in der Kategorie Morbidität für Icosapent-Ethyl in Kombination mit Statin gegenüber Statin jeweils ggf. in Kombination mit Ezetimib. Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten, die insbesondere die fehlenden Therapieanpassungsmöglichkeiten während des Studienverlaufs betreffen, kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, welches Ausmaß die Effekte aufweisen. Die fehlende Möglichkeit der Therapieanpassung auch bei LDL-C-Werten < 130 mg/dl auch vor dem Hintergrund der langen Behandlungsdauer von etwa 5 Jahren entspricht weder dem Versorgungsstandard noch den Leitlinienempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit (sehr) hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Dies betrifft beispielsweise die Patientinnen und Patienten, die einen LDL-C-Wert > 100 mg/dl im Studienverlauf aufwiesen (ca. 19 % im Icosapent-Ethyl- und ca. 26 % im Kontroll-Arm) einen LDL-C-Wert > 100 mg/dl aufwies.

Darüber hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten bzgl. des Ausmaßes der Effekte aufgrund der Verwendung von Mineralöl als Placebo zusätzlich zur Therapie mit Statinen und ggf. Ezetimib. Seitens der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde diskutiert, dass Mineralöl möglicherweise nicht völlig inert sei⁷. 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. Letztlich bleibt unklar, ob und in welchem Maße die Verwendung von Mineralöl als Placebo zu einer Überschätzung des Effekts von Icosapent-Ethyl auf den Endpunkt MACE führt, jedoch kann dies auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zusammengenommen führen die beschriebenen Unsicherheiten in der Studie REDUCE-IT dazu, dass das Ausmaß der nur geringen positiven Effekte von Icosapent-Ethyl in Frage gestellt wird und nicht abschließend beurteilt werden kann. Es bleibt fraglich, ob und in welchem Ausmaß die in der Studie gezeigten positiven Effekte von Icosapent-Ethyl hätten gezeigt werden können, wenn insbesondere eine Anpassung der Therapie während der etwa 5-jährigen Behandlungsdauer hätte vorgenommen werden dürfen.

Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl in Kombination mit Statin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vazkepa mit dem Wirkstoff Icosapent-Ethyl lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „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“.

⁷ European Medicines Agency. Vazkepa; assessment report, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 09.02.2022]

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“.

Für die Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie REDUCE-IT heran, in der die Gabe von Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Therapie aus Statin und ggf. Ezetimib) untersucht wird. Die Studie wird auch aufgrund ihrer Dauer und Größe mit ca. 8.200 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Bei der Gesamtmortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Icosapent-Ethyl- im Vergleich zum Kontroll-Arm beim kombinierten Endpunkt MACE. Bei den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigen sich ebenso statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Icosapent-Ethyl. Daten zur Gesamthospitalisierung liegen nicht vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie REDUCE-IT nicht erhoben.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich beim spezifischen UE Blutungen (SMQ, UE) ein Nachteil zuungunsten von Icosapent-Ethyl.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die insbesondere die fehlenden Therapieanpassungsmöglichkeiten während des Studienverlaufs betreffen. Darüber hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der Verwendung von Mineralöl als Placebo. Zusammengenommen führen die Unsicherheiten dazu, dass das Ausmaß der nur geringen positiven Effekte von Icosapent-Ethyl in Frage gestellt wird und nicht abschließend beurteilt werden kann.

Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl in Kombination mit Statin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern nicht belegt ist.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 844 000 bis 878 000 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet.

Die Daten basieren auf den Herleitungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier. Dieser zieht für die Herleitung eine Analyse longitudinaler Versicherungsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2010 bis 2019 heran und ermittelt von dieser den Anteil an Patientinnen und Patienten der Zielpopulation. Diese Analyse ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da zum einen in diese Analyse nur Personen mit dokumentierten

erhöhten Triglyceridwerten berücksichtigt wurden. Da für ca. 56 % der Patientinnen und Patienten keine dokumentierten Triglyceridwerte vorlagen, führt dieses Vorgehen potenziell zu einer Unterschätzung. Zum anderen wird in der Analyse nicht auf mit Statinen behandelten Personen eingeschränkt. Darüber hinaus bestehen Unklarheiten hinsichtlich der konkreten Operationalisierung der kardiovaskulären Erkrankung bzw. des Diabetes mellitus.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Auf die Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Icosapent-Ethyl

Die empfohlene Dosierung von Icosapent-Ethyl beträgt gemäß Fachinformation 2 x täglich 2 Kapseln mit je 998 mg Wirkstoff.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Statin-Therapie vorauszusetzen ist, wird exemplarisch eine Simvastatin-Therapie in einem Dosierungsbereich von näherungsweise 20 bis 80 mg täglich für die Kostenkalkulation herangezogen. Die individuelle Dosierung kann davon abweichen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten Erwachsenen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor stehen folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Für die Darstellung der Statin-Therapie wurde exemplarisch Simvastatin in einem Dosierungsbereich von näherungsweise 20 bis 80 mg berücksichtigt.

Als weitere lipidsenkende Therapie steht der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib zur Wahl, welches mit einer täglichen Dosis von 10 mg pro Tag verabreicht wird.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Icosapent-Ethyl	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Simvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapie</i>				
Simvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Kombinationstherapie</i>				
Simvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ezetimib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Icosapent-Ethyl	1 996 mg	3 992 mg	4 x 998 mg	365	1460 x 998 mg
Simvastatin	20 mg - 80 mg	20 mg - 80 mg	1 x 20 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Simvastatin	20 mg - 80 mg	20 mg - 80 mg	1 x 20 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 80 mg
<i>Kombinationstherapie</i>					
Simvastatin	20 mg - 80 mg	20 mg - 80 mg	1 x 20 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 80 mg
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Icosapent-Ethyl 998 mg	120 WKA	269,20 €	1,77 €	14,28 €	253,15 €
Simvastatin ⁸ 20 mg	100 FTA	16,91 €	1,77 €	0,45 €	14,69 €
Simvastatin ⁸ 80 mg	100 FTA	30,42 €	1,77 €	1,51 €	27,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ezetimib ⁸ 10 mg	100 TAB	45,67 €	1,77 €	2,72 €	41,18 €
Simvastatin ⁸ 20 mg	100 FTA	16,91 €	1,77 €	0,45 €	14,69 €
Simvastatin ⁸ 40 mg	100 FTA	21,67 €	1,77 €	0,82 €	19,08 €
Simvastatin ⁸ 80 mg	100 FTA	30,42 €	1,77 €	1,51 €	27,14 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ezetimib 10 mg/ Simvastatin 80 mg ⁸	100 TAB	75,12 €	1,77 €	5,05 €	68,30 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, TAB = Tabletten, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022 11. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken