



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Icosapent-Ethyl

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Änderungsbeschluss.....	26
7.	Anhang	28
7.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger (Beschluss vom 17. Februar 2022)	28
7.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger (Änderungsbeschluss vom 5. Mai 2022)	33
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.....	43
5.2	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	87
5.3	Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	97
5.4	Stellungnahme: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN	103
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	121
D.	Anlagen.....	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	126

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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 Triglyzeriden (≥ 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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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 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

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>

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.

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 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-

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

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.

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.

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 Endpunktes 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

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]

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“.

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 Endpunktes 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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch 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>					
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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
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.

⁸ Festbetrag

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 2021 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

Im Nachgang zur Beschlussfassung ergaben sich folgenden Änderungen:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Änderung der Tragenden Gründe zum Beschluss vom 17. Februar 2022 (Richtigstellung der Ergebnisse des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“)
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Änderung der Tragenden Gründe zum Beschluss vom 17. Februar 2022 (Korrektur des jeweiligen letzten Satzes in der „Kurzfassung der Bewertung“ und der „Gesamtbewertung“)
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte sowie der Ergebnistabelle zu den Nebenwirkungen des Beschlusses vom 17. Februar 2022
Plenum	5. Mai 2022	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte sowie der Ergebnistabelle zu den Nebenwirkungen des Beschlusses vom 17. Februar 2022

5. **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:

Icosapent-Ethyl

Beschluss vom: 17. Februar 2022
In Kraft getreten am: 17. Februar 2022
BANz AT 19.04.2022 B3

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:⁹

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.

⁹ 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“.
<p>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</p>		

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)	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
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4089	321 (7,9)	4090	335 (8,2)	0,96 [0,83; 1,11]; 0,682

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 (%)	
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 ¹⁰	53,62 € - 99,06 €
Gesamt:	3 133,61 € - 3 179,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Monotherapie</i>	
Simvastatin ¹⁰	53,62 € - 99,06 €
<i>Kombinationstherapie</i>	
Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib	203,93 € - 249,30 € ¹¹

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

¹⁰ Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt mit einem Dosierungsbereich von 20 – 80 mg.

¹¹ 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).

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



6. Änderungsbeschluss¹²

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 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 beschlossen, die Anlage XII der 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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Icosapent-Ethyl in der Fassung des Beschlusses vom 5. Mai 2022 (BAnz AT 19.04.2022 B3) werden wie folgt geändert:

1. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:

- a) Unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:¹“ wird in der Tabelle „Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte“ in der Tabellenzeile „Morbidität“ in der Spalte „Zusammenfassung“ der Satz

„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.“

durch die folgenden Sätze ersetzt:

„Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil beim kombinierten Endpunkt MACE, im Detail bei den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“, die jedoch aufgrund der Unsicherheiten nicht beurteilt werden können.“

- b) Im Abschnitt unter der Überschrift „Studie REDUCE-IT: Icosapent-Ethyl vs. Placebo (jeweils zusätzlich zu Statin plus ggf. Ezetimib)“ wird in der Tabelle zu den Nebenwirkungen in der Tabellenzeile „Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)“ in der Spalte „Placebo (+ Statin + ggf. Ezetimib)“ die Angabe „4089“

¹² Tragende Gründe zum Beschluss vom 5. Mai 2022: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8496/2022-05-05_AM-RL-XII_Icosapent-Ethyl_D-726_TrG.pdf

durch die Angabe „4090“ sowie die Angabe „3343 (81,8)“ durch die Angabe „3326 (81,3)“ ersetzt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger (Beschluss vom 17. Februar 2022)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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:

Icosapent-Ethyl

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

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Mortalität

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)		Placebo (+ Statin + gegebenenfalls 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	4 089	k. A. 274 (6,7)	4 090	k. A. 310 (7,6)	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c 0,87 [0,74; 1,02]; 0,092

Morbidität

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)		Placebo (+ Statin + gegebenenfalls 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	4 089	k. A. 459 (11,2)	4 090	k. A. 606 (14,8)	0,74 [0,65; 0,83]; < 0,001 AD = 3,6 %
kardiovaskulärer Tod ^d	4 089	k. A. 174 (4,3)	4 090	k. A. 213 (5,2)	0,80 [0,66; 0,98]; 0,032
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^d	4 089	k. A. 237 (5,8)	4 090	k. A. 332 (8,1)	0,70 [0,59; 0,82]; < 0,001 AD = 2,3 %
nicht tödlicher Schlaganfall ^d	4 089	k. A. 85 (2,1)	4 090	k. A. 118 (2,9)	0,71 [0,54; 0,94]; 0,015 AD = 0,8 %



Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)		Placebo (+ Statin + gegebenenfalls 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 (%)	
Gesamthospitalisierung	Es liegen keine Daten vor.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie REDUCE-IT nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)		Placebo (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	4 089	3 343 (81,8)	4 089	3 343 (81,8)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4 089	1 252 (30,6)	4 090	1 254 (30,7)	1,00 [0,94; 1,07]; 0,982
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 089	321 (7,9)	4 090	335 (8,2)	0,96 [0,83; 1,11]; 0,682
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Rhabdomyolyse (PT, UEs)	4 089	3 (0,1)	4 090	6 (0,1)	0,50 [0,13; 2,00] ^a ; 0,352
Blutungen (SMQ, UEs) ^h	4 089	482 (11,8)	4 090	404 (9,9)	1,19 [1,05; 1,35]; 0,006 AD = 1,9 %
Blutungen (SMQ, SUEs) ^h	4 089	111 (2,7)	4 090	85 (2,1)	1,31 [0,99; 1,73]; 0,071
schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) ⁱ	4 089	16 (0,4)	4 090	12 (0,3)	1,33 [0,63; 2,82]; 0,532

a HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (kardiovaskuläre Risikokategorie [Sekundärprävention; Primärprävention], geografische Region, Anwendung von Ezetimib)

b p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung

c MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall

d dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse

e Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

f Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])

g Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch)

h operationalisiert als die folgenden SMQs (codiert nach MedDRA): „Gastrointestinale Blutung (SMQ)“, „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ)“ und „Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) (SMQ)“

i operationalisiert als SMQ „Erkrankungen der Leber“ (codiert nach MedDRA)

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



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 – 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-Steuer: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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).

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger (Änderungsbeschluss vom 5. Mai 2022)



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 25. Mai 2022
BAnz AT 25.05.2022 B3
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 beschlossen, die Anlage XII der 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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Icosapent-Ethyl in der Fassung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 19.04.2022 B3) werden wie folgt geändert:

1. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:

a) Unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:¹“ wird in der Tabelle „Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte“ in der Tabellenzeile „Morbidität“ in der Spalte „Zusammenfassung“ der Satz

„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.“ durch die folgenden Sätze ersetzt:

„Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil beim kombinierten Endpunkt MACE, im Detail bei den Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“, die jedoch aufgrund der Unsicherheiten nicht beurteilt werden können.“

b) Im Abschnitt unter der Überschrift „Studie REDUCE-IT: Icosapent-Ethyl vs. Placebo (jeweils zusätzlich zu Statin plus gegebenenfalls Ezetimib)“ wird in der Tabelle zu den Nebenwirkungen in der Tabellenzeile „Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)“ in der Spalte „Placebo (+ Statin + gegebenenfalls Ezetimib)“ die Angabe „4089“ durch die Angabe „4090“ sowie die Angabe „3343 (81,8)“ durch die Angabe „3326 (81,3)“ ersetzt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten) - Gemeinsamer Bu



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Icosapent-Ethyl
- **Handelsname:** Vazkepa
- **Therapeutisches Gebiet:** Dyslipidämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-726)

Modul 1
(pdf 616,21 kB)

Modul 2
(pdf 348,29 kB)

Modul 3
(pdf 1,40 MB)

Modul 4
(pdf 5,74 MB)

Modul 4 Anhang
(pdf 14,16 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,62 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Icosapent-Ethyl (Vazkepa)

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

Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern

Stand der Information: September 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 689,27 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.12.2021 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Icosapent-Ethyl - 2021-09-01-D-726*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten) - Gemeinsamer Bu
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 14:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Icosapent-Ethyl**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited	22.12.2021
Amgen GmbH	14.12.2021
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	17.12.2021
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung (DGK) D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf- Erkrankungen e. V. (DACH) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwech- selstörungen und ihren Folgeerkrankun-gen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	21.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited						
Herr Zuther	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. von Stritzky	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Guhl	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Greiner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Frau Dr. Tabbert-Zitzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Dr. Claes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Becker	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung (DGK) D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (DACH) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren						

Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Frau Dr. Vogt (DGFF)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Schettler (DGFF)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Laufs (DGK)	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Merkel (DGE)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM)	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Icosapent-Ethyl/Vazkepa®
Stellungnahme von	<i>Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausgangssituation</p> <p>Das von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited (pU) [im Folgenden Amarin] am 28. August 2021 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Icosapent-Ethyl bezieht sich auf das 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:</p> <ul style="list-style-type: none">• nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder• Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.“ <p>(EMA 2021b).</p> <p>Im von Amarin vorgelegten Dossier wird der Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo vor einer Hintergrundtherapie mit Statinen (\pm Ezetimib) anhand der pivotalen Studie REDUCE-IT bewertet.</p> <p>In dieser Studie wird über alle LDL-C-Werte wie auch alle Hintergrundtherapien hinweg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des kardiovaskulären Risikos nachgewiesen. Die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern. Der G-BA spezifiziert,</p>	

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass eine Anpassung der Basis-/ Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein sollte, und eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>	
<p>Wesentliche Kritikpunkte der IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>Am 1. Dezember 2021 hat der G-BA auf seiner Internetseite die IQWiG-Bewertung zu dem von Amarin eingereichten Nutzendossier für Icosapent-Ethyl veröffentlicht (IQWiG 2021).</p> <p>Das IQWiG kritisiert dabei im Wesentlichen zwei Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in der REDUCE-IT-Studie sei unzureichend umgesetzt, da die Statin-Behandlung nicht leitliniengerecht mit maximal tolerierte Dosis durchgeführt worden sei (IQWiG 2021). Das IQWiG bezieht sich dabei auf die aktuellen ESC/EAS Lipid-Management-Leitlinien (Mach et al. 2020). 2. Die Wahl von Mineralöl als Placebo führe zu einer Überschätzung der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (IQWiG 2021). 	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>
<p>Position von Amarin zur vorgebrachten Kritik</p> <p>Position von Amarin zum Thema zVT</p> <p>Amarin sieht die zVT in der REDUCE-IT Studie als umgesetzt an, da eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patienten in beiden Studienarmen erfolgte. Die Wirksamkeit von Icosapent-Ethyl war unabhängig von der Erreichung bestimmter LDL-C-Werte, denn es</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigte sich keine Heterogenität zwischen verschiedenen LDL-C-Ausgangswerten und Wirksamkeitseindpunkten (siehe Tabelle 2). In beiden Studienarmen wurden die Patienten hinsichtlich der Hintergrundtherapie gleichartig behandelt.</p> <p>Betrachtet man die Gruppe der Patienten, deren LDL-C-Ausgangswert im niedrigsten in der ESC/EAS-Leitlinie empfohlenen Bereich (< 55 mg/dl) liegt, und für die damit keine weitere Therapieeskalation angezeigt ist, lässt sich konsistent eine relevante Risikoreduktion durch Icosapent-Ethyl gegenüber dem Vergleichsarm sowohl in Bezug auf die Gesamtmortalität wie auch die weiteren kardiovaskulären Endpunkte erkennen (siehe Tabelle 1). Für diese Patientengruppe ist die zVT zweifelsfrei umgesetzt, eine weitere Optimierung des LDL-C war nicht erforderlich.</p> <p>Da in Bezug auf LDL-C keine Heterogenität zwischen den Subgruppen vorliegt, kann die Wirksamkeit in dieser Subgruppe (< 55 mg/dl) auf die Gesamtpopulation übertragen werden.</p> <p>Es liegt keine Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten bzw. zu Ungunsten eines Behandlungsarmes vor. Sie kann darüber hinaus auch angesichts der konsistenten Effekte in der Subgruppe der Patienten, für die keine weitere Therapieeskalation angezeigt ist, ausgeschlossen werden. Mangels Effektmodifikation ist somit die Übertragbarkeit auf die gesamte Studienpopulation gegeben.</p>	

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von Amarin zum Thema Mineralöl</p> <p>Die möglichen Auswirkungen des Mineralöl-Placebos wurden von den Zulassungsbehörden in Europa (Europäische Arzneimittelagentur, EMA) und USA (Food and Drug Administration, FDA) intensivst geprüft. Beide kommen zu dem Ergebnis, dass selbst bei Heranziehen der ungünstigsten Annahmen ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt der aktiven Substanz vorliegt. Der Einfluss des gewählten Placebos auf die Gesamtergebnisse der Studie kann nach Einschätzung der Zulassungsbehörden und des pU's vernachlässigt werden.</p> <p>Beide Kritikpunkte des IQWiG greifen für die Beurteilung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl nicht, da sie nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse mit Blick auf die patientenrelevanten Endpunkte führen.</p> <p>Aus Sicht des pU ist die zVT sowohl in den betrachteten Subgruppen als auch in der Gesamtpopulation umgesetzt, und die Effekte durch das Mineralöl sind vernachlässigbar.</p> <p>In der REDUCE-IT Studie wurde für die Behandlung mit Icosapent-Ethyl eine erhebliche Senkung von kardiovaskulären Risiken, die sowohl klinisch bedeutsam als auch patientenrelevant ist, nachgewiesen.</p> <p>Der G-BA wird gebeten, dies bei seiner Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4 Zeile 32 - Seite 6 Zeile 27	<p>Kritik des IQWiG zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (Seite 4 Zeile 32 - Seite 6 Zeile 27)</p> <p>Laut IQWiG sei die zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern, nicht umgesetzt. Die erforderliche Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen sei nicht erfolgt.</p> <p>Gefordert wurde eine Therapie, die sich vorrangig am LDL-C-Wert orientiert. Eine weitere Optimierung des LDL-C Wertes sei nicht erfolgt (siehe ESC/EAS-Leitlinie). Somit sei die Durchführung der Studie hinsichtlich des LDL Managements nicht sachgerecht. Insgesamt entspräche damit die Behandlung im Vergleichsarm der REDUCE-IT Studie nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. (IQWiG 2021)</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit erhöhten Triglyzeriden (≥ 150 mg/dl) und hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von Amarin zur vorgebrachten Kritik an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die REDUCE-IT Studie untersuchte, ob durch Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zu einer stabilen Statintherapie (± Ezetimib) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglycerid-Werten das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden kann. Vor diesem Hintergrund und in Übereinstimmung mit den zu Studienbeginn geltenden Leitlinien wurden Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl (mit einem Median von 73,0 mg/dl im Interventionsarm und 74,5 mg/dl im Vergleichsarm) unter einer stabilen Statintherapie (± Ezetimib) aufwiesen.</p> <p>In der REDUCE-IT-Studie erfolgte eine Optimierung der Basis- / Begleitmedikation sowohl zu Studienbeginn (zwischen Randomisierung und Beginn der Studienmedikation bei Visite 2 [siehe Tabelle 3]) als auch nach Studienbeginn hinsichtlich der Art wie auch der Intensität des Statins und der Ergänzung einer Ezetimibtherapie (Tabelle 4 und Tabelle 5). Eine Anpassung der Statin-Intensitäten erfolgte im Verlauf der Studie in beiden Armen in ähnlichem Umfang (Tabelle 6). Damit fand eine Anpassung der</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basis- / Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patienten in beiden Studienarmen statt. Somit wurde die zVT nach Maßgabe des G-BA umgesetzt.</p> <p>Grundsätzlich ist anzumerken, dass es in Deutschland derzeit keinen fachgruppenübergreifenden Konsens mit Bezug auf eine lipidsenkende Therapie gibt.</p> <p>In der geltenden nationalen Versorgungs-Leitlinie „Chronische koronare Herzkrankheit“ werden zwei grundsätzlich unterschiedliche Strategien der Lipidsenkung gegenübergestellt, die im deutschen Versorgungsalltag von unterschiedlichen Fachgesellschaften empfohlen werden und damit relevant sind (BÄK et al. 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strategie der „Festen Dosis“ (nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird dem Patienten eine feste Statindosis angeboten. Es erfolgt keine regelmäßige Kontrolle der LDL-C-Werte und nachfolgende Dosis-Eskalation). • Zielwertstrategie (alle Patienten mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung 	<p>zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant:</p> <p><u>Anlage III der AM-RL (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nr. 35. Lipidsenker – Nr. 35a. Evolocumab – Nr. 35b. Alirocumab <p><u>Anlage IV der AM-RL (Therapiehinweise)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben – IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib <p><u>Anlage XII der AM-RL (Nutzenbewertung §35a SGB V)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Evolocumab (Beschlüsse vom 2. September 2018 und 9. März 2016) – Alirocumab (Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016) <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>ausfällt. Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden).</p> <p>Betrachtet man in der REDUCE-IT Studie die Gruppe der Patienten, deren LDL-C-Ausgangswert im niedrigsten empfohlenen Bereich (< 55 mg/dl) liegt, so ist für diese Patientenpopulation (13 % der Gesamtpopulation) die zVT zweifelsfrei umgesetzt und keine Therapieeskalation erforderlich.</p> <p>In dieser Subgruppe zeigt sich konsistent eine relevante Risikoreduktion durch Icosapent-Ethyl gegenüber dem Vergleichsarm in Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte (siehe Tabelle 1), und hier sogar in Bezug auf die Gesamtmortalität.</p> <p>Tabelle 1 Wirksamkeit bei Patienten mit LDL-C < 55 mg/dl</p> <table border="1" data-bbox="295 1165 1171 1366"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Behandlungsgruppe</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>Hazard Ratio¹ [95 %-KI]</th> <th>p-Wert¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Gesamtmortalität</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Gesamtmortalität					<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Behandlungsgruppe	N				Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo								
		Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹											
Gesamtmortalität														

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Icosapent-Ethyl	549	30 (5,5)	0,63 [0,39; 1,00]	0,0499
	Placebo	509	42 (8,3)		
	Kardiovaskulärer Tod				
	Icosapent-Ethyl	549	18 (3,3)	0,52 [0,29; 0,94]	0,0271
	Placebo	509	30 (5,9)		
	Primärer Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris (5-Punkt-MACE))				
	Icosapent-Ethyl	549	89 (16,2)	0,66 [0,50; 0,87]	0,0030
	Placebo	509	116 (22,8)		
	Wichtiger sekundärer Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt-MACE)				
	Icosapent-Ethyl	549	52 (9,5)	0,55 [0,39; 0,78]	0,0007
	Placebo	509	81 (15,9)		
	Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt				
	Icosapent-Ethyl	549	45 (8,2)	0,57 [0,39; 0,83]	0,0032
	Placebo	509	68 (13,4)		
	Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall				
	Icosapent-Ethyl	549	64 (11,7)	0,59 [0,43; 0,82]	0,0013
	Placebo	509	92 (18,1)		

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>29 (5,3)</td> <td>0,57 [0,36; 0,92]</td> <td rowspan="2">0,0191</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>44 (8,6)</td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="5">Nicht-tödlicher Schlaganfall</th> </tr> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>10 (1,8)</td> <td>0,59 [0,27; 1,32]</td> <td rowspan="2">0,1950</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>15 (2,9)</td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="5">Koronarrevaskularisation</th> </tr> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>51 (9,3)</td> <td>0,69 [0,47; 0,99]</td> <td rowspan="2">0,0444</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>64 (12,6)</td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="5">Angina pectoris</th> </tr> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>11 (2,0)</td> <td>0,52 [0,25; 1,09]</td> <td rowspan="2">0,0779</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>19 (3,7)</td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="5">Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderten</th> </tr> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>24 (4,4)</td> <td>0,95 [0,54; 1,69]</td> <td rowspan="2">0,8697</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>23 (4,5)</td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="5">Herzstillstand</th> </tr> <tr> <td>Icosapent-Ethyl</td> <td>549</td> <td>0 (0,0)</td> <td rowspan="2">Nicht schätzbar</td> <td rowspan="2">0,0053</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>509</td> <td>7 (1,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Darüber hinaus wurde in der REDUCE-IT Studie gezeigt, dass die Wirksamkeit von Icosapent-Ethyl unabhängig vom LDL-C-</p>	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt					Icosapent-Ethyl	549	29 (5,3)	0,57 [0,36; 0,92]	0,0191	Placebo	509	44 (8,6)		Nicht-tödlicher Schlaganfall					Icosapent-Ethyl	549	10 (1,8)	0,59 [0,27; 1,32]	0,1950	Placebo	509	15 (2,9)		Koronarrevaskularisation					Icosapent-Ethyl	549	51 (9,3)	0,69 [0,47; 0,99]	0,0444	Placebo	509	64 (12,6)		Angina pectoris					Icosapent-Ethyl	549	11 (2,0)	0,52 [0,25; 1,09]	0,0779	Placebo	509	19 (3,7)		Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderten					Icosapent-Ethyl	549	24 (4,4)	0,95 [0,54; 1,69]	0,8697	Placebo	509	23 (4,5)		Herzstillstand					Icosapent-Ethyl	549	0 (0,0)	Nicht schätzbar	0,0053	Placebo	509	7 (1,4)	<p>Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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.).</p> <p>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.</p>
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	29 (5,3)	0,57 [0,36; 0,92]	0,0191																																																																																	
Placebo	509	44 (8,6)																																																																																			
Nicht-tödlicher Schlaganfall																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	10 (1,8)	0,59 [0,27; 1,32]	0,1950																																																																																	
Placebo	509	15 (2,9)																																																																																			
Koronarrevaskularisation																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	51 (9,3)	0,69 [0,47; 0,99]	0,0444																																																																																	
Placebo	509	64 (12,6)																																																																																			
Angina pectoris																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	11 (2,0)	0,52 [0,25; 1,09]	0,0779																																																																																	
Placebo	509	19 (3,7)																																																																																			
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderten																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	24 (4,4)	0,95 [0,54; 1,69]	0,8697																																																																																	
Placebo	509	23 (4,5)																																																																																			
Herzstillstand																																																																																					
Icosapent-Ethyl	549	0 (0,0)	Nicht schätzbar	0,0053																																																																																	
Placebo	509	7 (1,4)																																																																																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Ausgangswert (nach Terzilen und < 55 mg/dl) ist. Für keinen Wirksamkeitsendpunkt wurde eine relevante Effektmodifikation (Heterogenität) festgestellt; der p-Wert für den Test auf Interaktion zwischen dem jeweiligen Wirksamkeitsendpunkt und dem LDL-C-Wert zu Studienbeginn war für alle Wirksamkeitsendpunkte > 0,05 (siehe Tabelle 2 und Modul 4). Die vorgelegten Daten zeigen, dass ALLE Patienten von einer Behandlung mit Icosapent-Ethyl profitieren, unabhängig davon, ob ihr LDL-C Wert zu Studienbeginn unter 55 mg/dl liegt, unter 68 mg/dl oder bei 69 bis 100 mg/dl.</p> <p>Tabelle 2 Ergebnisse der Interaktions-Tests für LDL-C < 55 mg/dl und LDL-C-Terzile</p> <table border="1" data-bbox="295 1002 1169 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 1002 772 1114" rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2" data-bbox="772 1002 1169 1050">p-Wert des Interaktions-Tests</th> </tr> <tr> <th data-bbox="772 1050 996 1114">LDL-C < 55 mg/dl</th> <th data-bbox="996 1050 1169 1114">LDL-C Terzile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 1114 772 1161">Gesamtmortalität</td> <td data-bbox="772 1114 996 1161">0,1543</td> <td data-bbox="996 1114 1169 1161">0,1501</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1161 772 1217">Kardiovaskulärer Tod</td> <td data-bbox="772 1161 996 1217">0,1237</td> <td data-bbox="996 1161 1169 1217">0,3127</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1217 772 1369">Primärer Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall,</td> <td data-bbox="772 1217 996 1369">0,4045</td> <td data-bbox="996 1217 1169 1369">0,6155</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	p-Wert des Interaktions-Tests		LDL-C < 55 mg/dl	LDL-C Terzile	Gesamtmortalität	0,1543	0,1501	Kardiovaskulärer Tod	0,1237	0,3127	Primärer Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall,	0,4045	0,6155	<p>Sofern sekundäre Ursachen ausschlaggebend für die Hypertriglyceridämie sind, sind diese entsprechend zu behandeln.</p> <p>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.</p> <p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>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.</p>
Endpunkt	p-Wert des Interaktions-Tests															
	LDL-C < 55 mg/dl	LDL-C Terzile														
Gesamtmortalität	0,1543	0,1501														
Kardiovaskulärer Tod	0,1237	0,3127														
Primärer Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall,	0,4045	0,6155														

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris (5-Punkt-MACE))			<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie REDUCE-IT</i></p> <p>Der G-BA hat eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Darüber hinaus sollte eine Anpassung der Basis- bzw. Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Die eingeschlossene Patientenpopulation in der Studie REDUCE-IT 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</p>
Wichtiger sekundärer Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt-MACE)	0,1067	0,9688		
Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt	0,1391	0,6245		
Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	0,1188	0,7699		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,4260	0,9703		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,7123	0,4574		
Koronarrevaskularisation	0,7203	0,7183		
Angina pectoris	0,4249	0,1118		
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für \geq 24 Stunden erforderten	0,3929	0,4589		
Herzstillstand	0,9797	0,3385		

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich ist festzustellen, dass nur Icosapent-Ethyl und Placebo im Rahmen der Studie Unterschiede in der Wirksamkeit hätten hervorrufen können. Selbst wenn in beiden Studienarmen die Umsetzung der zVT nicht den Vorgaben des G-BA entsprochen hätte, fehlt eine Effektmodifikation durch das LDL-C. Eine aggressivere LDL-C Senkung hätte die Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten weder egalisieren noch soweit reduzieren können als dass es einen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens hätte.</p> <p>Die Analysen zeigen, dass in den verschiedenen LDL-C-Subgruppen der LDL-C-Wert die positiven und statistisch signifikanten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nicht modifizieren und somit keine Verzerrungseffekte vorliegen.</p>	<p>Leitlinien¹³ unter anderem anhand des LDL-C-Wertes der Patientinnen und Patienten beurteilt. Vorliegend waren die Prüffärztinnen und Prüffärzte 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 Prüffärztinnen und Prüffärzte 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.</p> <p>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/dl¹⁴. 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</p>

¹³ 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>

¹⁴ 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.

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Meinung des pU sind die in dieser Stellungnahme und im Dossier dargestellten patientenrelevanten Effekte zur Ableitung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl geeignet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Der G-BA wird gebeten, die Ergebnisse der REDUCE-IT Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl heranzuziehen. Die zVT ist umgesetzt. Es gibt keine relevanten Verzerrungen des Behandlungseffekts von Icosapent-Ethyl. In der REDUCE-IT Studie wurde für die Behandlung mit Icosapent-Ethyl eine erhebliche Senkung von kardiovaskulären Risiken, die sowohl klinisch bedeutsam als auch patientenrelevant sind, nachgewiesen.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Versorgungsleitlinie¹⁵ 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</p>

¹⁵ Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ezetimib zu erwägen. Daten des pharmazeutischen Unternehmers zeigen, dass der Anteil von Personen mit LDL-C-Werten < 55 mg/dl zu Studienbeginn etwa 13 %¹⁶ betrug. Die in der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Ergebnisse der Subgruppe „LDL-C-Wert < 55 mg/dl“ der Studie REDUCE-IT konnten für die Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl jedoch nicht berücksichtigt werden, da diese ausschließlich Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten, nicht aber Ergebnisse zu Nebenwirkungsendpunkten enthielten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten erforderlich.</p> <p>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</p>

¹⁶ 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“.

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten unter Risiko bereits ein Jahr nach Randomisierung sowie auch im weiteren Studienverlauf deutlich abnahm. Den Daten¹⁷ 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.</p> <p>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</p>

¹⁷ 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.

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie REDUCE-IT 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)</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 sei¹⁸. 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.</p>

¹⁸ 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]

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
Seite 6 Zeile 28 - Seite 7 Zeile 5	<p>Anmerkung des IQWiG zum Mineralöl-Placebo</p> <p>„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</p>	<p>Neben den Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT und der fehlenden Therapieanpassung während der 5-jährigen Studiendauer ergeben sich darüber hinaus 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</p>

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entzündungsmarker beeinflussen. In diesem Fall könnten laut EPAR die Auswirkungen von Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Mineralöl überschätzt werden.</p> <p>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. [...] 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.“ (IQWiG 2021)</p> <p>Position von Amarin zum Thema Mineralöl</p> <p>Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die EMA kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die geringen Veränderungen in Biomarkern nicht für die in REDUCE-IT</p>	<p>sei¹⁹. 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.</p>

¹⁹ 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]

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>festgestellte relative Risikoreduktion (RRR) von 25 % verantwortlich sein können, und dass sie die Gesamtschlussfolgerungen der Studie nicht verändern würden (EMA 2021a; FDA 2019). Die EMA schätzt den mindernden Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse durch das Mineralöl-Placebo auf maximal 10 % (Worst-Case-Szenario), wobei sie davon ausgeht, dass die wahre Auswirkung geringer ist (EMA 2021a). Im EPAR schließt die EMA, dass Icosapent-Ethyl in der wichtigsten Sekundäranalyse (3-Punkt-MACE) im Vergleich zu Mineralöl selbst im Worst-Case-Szenario eine Risikoreduzierung um mindestens 16,5 % aufweist und dieser Effekt klinisch relevant ist (EMA 2021a).</p> <p>Darüber hinaus bestätigte ein Review zu bisherigen Studien im Anwendungsgebiet, in denen Mineralöl als Placebo verwendet wurde, dass ein systematischer Effekt desselben auf Lipide, Lipoproteine und Entzündungsmarker nicht zu beobachten war (Olshansky et al. 2020). In den 80 identifizierten Studien wurde kein konsistentes Muster in den berichteten Änderungen in Lipidwerten oder Entzündungsmarkern erkannt. Darüber hinaus schien Mineralöl als Placebo keinen Einfluss auf die Aufnahme oder Wirksamkeit von Medikamenten oder damit verbundene klinische Ergebnisse zu haben (Olshansky et al. 2020).</p>	

Stellungnehmer: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG aufgegriffene Fragestellung zum Mineralöl Effekt werden aus Sicht des pU sowohl von der EMA als auch von der FDA sowie in dem zitierten Reviewartikel dahingehend beantwortet, dass Mineralöl den signifikanten Effekt von Icosapent-Ethyl für die Senkung von kardiovaskulären Risiken nicht grundsätzlich in Frage stellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Auf Grund der Stellungnahmen der EMA und der FDA sowie des Reviewartikels wird der G-BA gebeten, die Ergebnisse der REDUCE-IT zur Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehen, da durch das Mineralöl-Placebo keine relevanten Verzerrungen bzw. eine Überschätzung des Behandlungseffekts vorliegt. In der REDUCE-IT Studie wurde für die Behandlung mit Icosapent-Ethyl eine erhebliche Senkung von kardiovaskulären Risiken, die sowohl klinisch bedeutsam als auch patientenrelevant ist, nachgewiesen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>, abgerufen am: 27.05.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Assessment report Vazkepa: International non-proprietary name: icosapent ethyl. Procedure No. EMEA/H/C/005398*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 30.04.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Icosapent-Ethyl (Stand: Juli 2021)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 02.08.2021.
4. Food and Drug Administration (FDA) 2019. *FDA Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 14, 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/132477/download>, abgerufen am: 10.12.2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1244 (Version 1.0)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5028/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Icosapent-Ethyl_D-726.pdf, abgerufen am: 01.12.2021.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., Backer G. G. de, Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L. und Wiklund, Olov 2020. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *European Heart Journal* 41 (1), S. 111–188.
7. Olshansky B., Chung M. K., Budoff M. J., Philip S., Jiao L., Doyle R. T., Copland C., Giaquinto A., Juliano R. A. und Bhatt, Deepak L. 2020. *Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies*. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology* 22 (Suppl J), S. J34-J48.

Anhang

Tabelle 3: Gründe für ein erneutes Screening der Patienten

	Anzahl (%)
REDUCE-IT (ITT-Population)	
Randomisierte Patienten	8.179
Erneut gescreente Patienten ¹	2.277 (27,8)
Grund für das erneute Screening ²	
Beginn der Behandlung mit einem Statin	200 (8,8)
Geänderte Statin-Art	140 (6,1)
Geänderte Tagesdosis des Statins	403 (17,7)
Auswaschen oder Stabilisierung der Medikamente	723 (31,8)
Visite 1 Triglyzeride außerhalb des Zielbereichs	886 (38,9)
Visite 1 LDL-C außerhalb des Zielbereichs	906 (39,8)
Anderer Grund	170 (7,5)
ITT: Intention-to-Treat; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial	
1: Patienten, die mehrere Male erneut gescreent wurden, werden nur einmal gezählt.	
2: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der erneut gescreenten Patienten. Die Summe der Prozentangaben kann größer als 100 % sein, wenn die Patienten mehr als einen Grund angeben oder das Screening mehr als einmal nicht bestanden haben.	

Tabelle 4: Begleitende Statintherapie nach Art und Intensität zu ausgewählten Zeitpunkten

	Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
REDUCE-IT (ITT-Population)			
Visite 2 - Tag 0: Randomisierung		4.077	4.068
Einnahme von Statinen		4.077 (100,0)	4.068 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.624 (39,8)	1.641 (40,3)
	Rosuvastatin	888 (21,8)	867 (21,3)
	Simvastatin	1.238 (30,4)	1.223 (30,1)
	Pravastatin	314 (7,7)	303 (7,4)

	Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
	Lovastatin	62 (1,5)	67 (1,6)
	Fluvastatin	9 (0,2)	14 (0,3)
	Pitavastatin	8 (0,2)	13 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	254 (6,2)	267 (6,6)
	Mittel	2.533 (62,1)	2.575 (63,3)
	Hoch	1.290 (31,6)	1.226 (30,1)
Visite 3 - Tag 120		3.946	3.936
Einnahme von Statinen		3.946 (100,0)	3.936 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.606 (40,7)	1.603 (40,7)
	Rosuvastatin	871 (22,1)	849 (21,6)
	Simvastatin	1.175 (29,8)	1.158 (29,4)
	Pravastatin	297 (7,5)	297 (7,5)
	Lovastatin	59 (1,5)	62 (1,6)
	Fluvastatin	9 (0,2)	14 (0,4)
	Pitavastatin	8 (0,2)	12 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	242 (6,1)	257 (6,5)
	Mittel	2.440 (61,8)	2.489 (63,2)
	Hoch	1.264 (32,0)	1.190 (30,2)
Visite 4 - Tag 360		3.799	3.764
Einnahme von Statinen		3.799 (100,0)	3.764 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.602 (42,2)	1.582 (42,0)
	Rosuvastatin	849 (22,3)	844 (22,4)
	Simvastatin	1.130 (29,7)	1.112 (29,5)
	Pravastatin	282 (7,4)	287 (7,6)
	Lovastatin	56 (1,5)	61 (1,6)
	Fluvastatin	9 (0,2)	14 (0,4)
	Pitavastatin	8 (0,2)	10 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	212 (5,6)	228 (6,1)
	Mittel	2.348 (61,8)	2.349 (62,4)
	Hoch	1.239 (32,6)	1.187 (31,5)
Visite 5 - Tag 720		3.505	3.457

	Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
Einnahme von Statinen		3.505 (100,0)	3.457 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.522 (43,4)	1.536 (44,4)
	Rosuvastatin	800 (22,8)	807 (23,3)
	Simvastatin	1.023 (29,2)	1.004 (29,0)
	Pravastatin	251 (7,2)	262 (7,6)
	Lovastatin	52 (1,5)	50 (1,4)
	Fluvastatin	9 (0,3)	12 (0,3)
	Pitavastatin	5 (0,1)	7 (0,2)
Statin-Intensität¹	Gering	191 (5,4)	190 (5,5)
	Mittel	2.124 (60,6)	2.086 (60,3)
	Hoch	1.190 (34,0)	1.181 (34,2)
Visite 6 - Tag 1080		3.082	3.011
Einnahme von Statinen		3.082 (100,0)	3.011 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.364 (44,3)	1.392 (46,2)
	Rosuvastatin	692 (22,5)	710 (23,6)
	Simvastatin	892 (28,9)	824 (27,4)
	Pravastatin	220 (7,1)	201 (6,7)
	Lovastatin	51 (1,7)	48 (1,6)
	Fluvastatin	11 (0,4)	9 (0,3)
	Pitavastatin	4 (0,1)	8 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	175 (5,7)	155 (5,1)
	Mittel	1.845 (59,9)	1.764 (58,6)
	Hoch	1.062 (34,5)	1.092 (36,3)
Visite 7 - Tag 1440		2.668	2.589
Einnahme von Statinen		2.668 (100,0)	2.589 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	1.204 (45,1)	1.216 (47,0)
	Rosuvastatin	608 (22,8)	623 (24,1)
	Simvastatin	736 (27,6)	675 (26,1)
	Pravastatin	186 (7,0)	172 (6,6)
	Lovastatin	39 (1,5)	41 (1,6)

	Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
	Fluvastatin	8 (0,3)	6 (0,2)
	Pitavastatin	5 (0,2)	7 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	146 (5,5)	130 (5,0)
	Mittel	1.574 (59,0)	1.498 (57,9)
	Hoch	948 (35,5)	961 (37,1)
Visite 8 - Tag 1800		1.510	1.459
Einnahme von Statinen		1.510 (100,0)	1.459 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	700 (46,4)	697 (47,8)
	Rosuvastatin	336 (22,3)	347 (23,8)
	Simvastatin	391 (25,9)	369 (25,3)
	Pravastatin	103 (6,8)	96 (6,6)
	Lovastatin	23 (1,5)	22 (1,5)
	Fluvastatin	4 (0,3)	3 (0,2)
	Pitavastatin	5 (0,3)	4 (0,3)
Statin-Intensität¹	Gering	77 (5,1)	72 (4,9)
	Mittel	879 (58,2)	824 (56,5)
	Hoch	554 (36,7)	563 (38,6)
Visite 9 - Tag 2160		11	3
Einnahme von Statinen		11 (100,0)	3 (100,0)
Statin-Art	Atorvastatin	4 (36,4)	0
	Rosuvastatin	2 (18,2)	1 (33,3)
	Simvastatin	4 (36,4)	1 (33,3)
	Pravastatin	0	0
	Lovastatin	1 (9,1)	1 (33,3)
	Fluvastatin	0	0
	Pitavastatin	0	0
Statin-Intensität¹	Gering	0	0
	Mittel	6 (54,5)	2 (66,7)
	Hoch	5 (45,5)	1 (33,3)
Letzte Visite		3.463	3.403
Einnahme von Statinen		3.463 (100,0)	3.403 (100,0)

	Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
Statin-Art	Atorvastatin	1.573 (45,4)	1.624 (47,7)
	Rosuvastatin	812 (23,4)	818 (24,0)
	Simvastatin	853 (24,6)	800 (23,5)
	Pravastatin	249 (7,2)	213 (6,3)
	Lovastatin	41 (1,2)	45 (1,3)
	Fluvastatin	11 (0,3)	8 (0,2)
	Pitavastatin	7 (0,2)	13 (0,4)
Statin-Intensität¹	Gering	183 (5,3)	177 (5,2)
	Mittel	2.023 (58,4)	1.930 (56,7)
	Hoch	1.257 (36,3)	1.296 (38,1)

ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial

Hinweis: Begleitende Statine sind definiert als Statine mit einem Absetzdatum am oder nach dem Tag der Randomisierung und laufende Medikamente ohne Absetzdatum. Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Probanden, die in der ITT-Population (N) bei jedem Besuch in die jeweilige Behandlungsgruppe randomisiert wurden.

1: Die Intensität der Statine wird anhand der ACC/AHA Cholesterin-Leitlinien (Stone et al., 2014) kategorisiert. Basierend auf der täglichen Gesamtdosis umfassen Statine hoher Intensität Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 20 mg und Simvastatin 80 mg; Statine mittlerer Intensität umfassen Atorvastatin 10 bis <40 mg, Rosuvastatin 5 bis <20 mg, Simvastatin 20 bis < 80 mg, Pravastatin 40 mg, Lovastatin 40 mg, Fluvastatin 80 mg, Pitavastatin 2 mg; und zu den Statinen mit niedriger Dosierung gehören Atorvastatin < 10 mg, Rosuvastatin < 5 mg, Simvastatin < 20 mg, Pravastatin < 40 mg, Lovastatin < 40 mg, Fluvastatin < 80 mg und Pitavastatin < 2 mg.

Tabelle 5: Status der Begleitmedikation mit Ezetimib und Statinen je Visite

	Medikation	Status der Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
REDUCE-IT (ITT-Population)				
Visite 2	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	6 (0,1)	5 (0,1)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	0 (0,0)	2 (0,0)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
		Verringerung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
	Statine	Neues Medikament begonnen	29 (0,7)	18 (0,4)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	18 (0,4)	13 (0,3)
		Erhöhung der Dosis	34 (0,8)	26 (0,6)
		Verringerung der Dosis	14 (0,3)	13 (0,3)
Visite 3	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	5 (0,1)	4 (0,1)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	5 (0,1)	5 (0,1)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
		Verringerung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
	Statine	Neues Medikament begonnen	45 (1,1)	33 (0,8)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	53 (1,3)	47 (1,1)
		Erhöhung der Dosis	10 (0,2)	17 (0,4)
		Verringerung der Dosis	22 (0,5)	14 (0,3)
Visite 4	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	6 (0,1)	9 (0,2)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	9 (0,2)	10 (0,2)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
		Verringerung der Dosis	1 (0,0)	0 (0,0)
	Statine	Neues Medikament begonnen	56 (1,4)	66 (1,6)

	Medikation	Status der Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	82 (2,0)	88 (2,2)
		Erhöhung der Dosis	27 (0,7)	34 (0,8)
		Verringerung der Dosis	15 (0,4)	16 (0,4)
Visite 5	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	6 (0,1)	6 (0,1)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	7 (0,2)	9 (0,2)
		Erhöhung der Dosis	1 (0,0)	1 (0,0)
		Verringerung der Dosis	2 (0,0)	0 (0,0)
	Statine	Neues Medikament begonnen	50 (1,2)	62 (1,5)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	73 (1,8)	85 (2,1)
		Erhöhung der Dosis	20 (0,5)	41 (1,0)
		Verringerung der Dosis	17 (0,4)	17 (0,4)
Visite 6	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	5 (0,1)	8 (0,2)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	5 (0,1)	7 (0,2)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	1 (0,0)
		Verringerung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
	Statine	Neues Medikament begonnen	46 (1,1)	47 (1,1)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	64 (1,6)	67 (1,6)
		Erhöhung der Dosis	10 (0,2)	18 (0,4)
		Verringerung der Dosis	15 (0,4)	10 (0,2)
Visite 7	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	6 (0,1)	11 (0,3)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	6 (0,1)	3 (0,1)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
		Verringerung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)

	Medikation	Status der Medikation	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)	Placebo N=4.090 n (%)
Visite 8	Statine	Neues Medikament begonnen	42 (1,0)	44 (1,1)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	51 (1,2)	66 (1,6)
		Erhöhung der Dosis	17 (0,4)	17 (0,4)
		Verringerung der Dosis	12 (0,3)	24 (0,6)
	Ezetimib	Neues Medikament begonnen	5 (0,1)	2 (0,0)
		Aktuelles Medikament abgesetzt	3 (0,1)	4 (0,1)
		Erhöhung der Dosis	0 (0,0)	0 (0,0)
		Verringerung der Dosis	0 (0,0)	1 (0,0)
Statine	Neues Medikament begonnen	16 (0,4)	21 (0,5)	
	Aktuelles Medikament abgesetzt	29 (0,7)	30 (0,7)	
	Erhöhung der Dosis	9 (0,2)	12 (0,3)	
	Verringerung der Dosis	9 (0,2)	2 (0,0)	
<p>ITT: Intention-to-Treat; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial Hinweis: Die Informationen zu den Medikamenten werden über die CRF-Seite von „Visit Information“ entnommen. Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, die in der ITT-Population (N) zum jeweiligen Zeitpunkt in die jeweilige Behandlungsgruppe randomisiert wurden.</p>				

Tabelle 6: Stärkste Veränderung der Statin-Intensität gegenüber dem Studienbeginn

	Icosapent-Ethyl N=4.089 n (%)			Placebo N=4.090 n (%)		
	Studienbeginn			Studienbeginn		
	Statin- Intensität gering	Statin- Intensität mittel	Statin- Intensität hoch	Statin- Intensität gering	Statin- Intensität mittel	Statin- Intensität hoch
REDUCE-IT (ITT-Population)						
Stärkste Veränderung gegenüber Studienbeginn	251	2.498	1.267	265	2.536	1.209
Statin-Intensität gering	184 (73,3)	6 (0,2)	0	193 (72,8)	5 (0,2)	0
Statin-Intensität mittel	54 (21,5)	2.200 (88,1) ¹	12 (0,9)	53 (20,0)	2.100 (82,8) ¹	11 (0,9)
Statin-Intensität hoch	13 (5,2)	292 (11,7) ²	1.255 (99,1)	19 (7,2)	431 (17,0) ²	1.198 (99,1)
<p>ITT: Intention-to-Treat; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p> <p>Anmerkung: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Statin-Intensität bei Studienbeginn und der nicht-fehlenden Statin-Intensität nach Studienbeginn.</p> <p>Die stärkste Veränderung gegenüber Studienbeginn betrachtet jeweils den Zeitpunkt mit der höchsten Statin-Intensität nach Studienbeginn.</p> <p>1, 2: Die jeweiligen Anteile im Interventions- und Placebo-Arm sind statistisch signifikant unterschiedlich.</p>						

Tabelle 7: Wirksamkeit für Subgruppen nach LDL-C (Terzilen) zu Studienbeginn und für LDL-C < 55 mg/dl

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
REDUCE-IT (ITT-Population)						
Gesamtmortalität						
LDL-C (nach Terzil)						0,1501
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	88 (5,9)	0,75 [0,56; 0,99]	0,0410	
	Placebo	1.386	107 (7,7)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	110 (8,2)	1,07 [0,82; 1,40]	0,6284	
	Placebo	1.364	104 (7,6)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	76 (6,0)	0,81 [0,60; 1,09]	0,1558	
	Placebo	1.339	99 (7,4)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,1543
Ja	Icosapent-Ethyl	549	30 (5,5)	0,63 [0,39; 1,00]	0,0499	
	Placebo	509	42 (8,3)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	244 (6,9)	0,91 [0,76; 1,08]	0,2819	
	Placebo	3.580	268 (7,5)			
Kardiovaskulärer Tod						
LDL-C (nach Terzil)						0,3127
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	56 (3,8)	0,69 [0,49; 0,97]	0,0338	
	Placebo	1.386	74 (5,3)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	64 (4,8)	0,99 [0,70; 1,40]	0,9561	
	Placebo	1.364	65 (4,8)			

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	54 (4,3)	0,77 [0,54; 1,09]	0,1419	
	Placebo	1.339	74 (5,5)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,1237
Ja	Icosapent-Ethyl	549	18 (3,3)	0,52 [0,29; 0,94]	0,0271	
	Placebo	509	30 (5,9)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	156 (4,4)	0,85 [0,69; 1,06]	0,1428	
	Placebo	3.580	183 (5,1)			
Primärer Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris (5-Punkt-MACE))						
LDL-C (nach Terzil)						0,6155
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	244 (16,5)	0,72 [0,61; 0,85]	0,0001	
	Placebo	1.386	302 (21,8)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	248 (18,4)	0,81 [0,68; 0,96]	0,0124	
	Placebo	1.364	307 (22,5)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	213 (16,9)	0,74 [0,62; 0,89]	0,0009	
	Placebo	1.339	292 (21,8)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,4045
Ja	Icosapent-Ethyl	549	89 (16,2)	0,66 [0,50; 0,87]	0,0030	
	Placebo	509	116 (22,8)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	616 (17,4)		<0,0001	

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
Placebo		3.580	785 (21,9)	0,76 [0,69; 0,85]		
Wichtiger sekundärer Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt-MACE)						
LDL-C (nach Terzil)						0,9688
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	157 (10,6)	0,73 [0,59; 0,90]	0,0027	
	Placebo	1.386	196 (14,1)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	157 (11,7)	0,75 [0,61; 0,93]	0,0076	
	Placebo	1.364	208 (15,2)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	145 (11,5)	0,74 [0,60; 0,91]	0,0050	
	Placebo	1.339	202 (15,1)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,1067
Ja	Icosapent-Ethyl	549	52 (9,5)	0,55 [0,39; 0,78]	0,0007	
	Placebo	509	81 (15,9)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	407 (11,5)	0,76 [0,67; 0,87]	<0,0001	
	Placebo	3.580	525 (14,7)			
Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt						
LDL-C (nach Terzil)						0,6245
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	133 (9,0)	0,72 [0,58; 0,91]	0,0050	
	Placebo	1.386	167 (12,0)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	137 (10,2)		0,1046	

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
	Placebo	1.364	167 (12,2)	0,83 [0,66; 1,04]		
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	122 (9,7)	0,72 [0,57; 0,91]	0,0058	
	Placebo	1.339	173 (12,9)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,1391
Ja	Icosapent-Ethyl	549	45 (8,2)	0,57 [0,39; 0,83]	0,0032	
	Placebo	509	68 (13,4)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	347 (9,8)	0,78 [0,68; 0,90]	0,0006	
	Placebo	3.580	439 (12,3)			
Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall						
LDL-C (nach Terzil)						0,7699
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	187 (12,6)	0,74 [0,61; 0,90]	0,0027	
	Placebo	1.386	227 (16,4)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	196 (14,6)	0,82 [0,68; 0,99]	0,0369	
	Placebo	1.364	239 (17,5)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	166 (13,2)	0,76 [0,62; 0,93]	0,0077	
	Placebo	1.339	224 (16,7)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,1188
Ja	Icosapent-Ethyl	549	64 (11,7)	0,59 [0,43; 0,82]	0,0013	
	Placebo	509	92 (18,1)			

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	485 (13,7)	0,80 [0,71; 0,90]	0,0002	
	Placebo	3.580	598 (16,7)			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt						
LDL-C (nach Terzil)						0,9703
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	84 (5,7)	0,71 [0,54; 0,95]	0,0204	
	Placebo	1.386	107 (7,7)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	78 (5,8)	0,71 [0,53; 0,94]	0,0173	
	Placebo	1.364	113 (8,3)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	75 (6,0)	0,68 [0,51; 0,91]	0,0097	
	Placebo	1.339	112 (8,4)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,4260
Ja	Icosapent-Ethyl	549	29 (5,3)	0,57 [0,36; 0,92]	0,0191	
	Placebo	509	44 (8,6)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	208 (5,9)	0,72 [0,60; 0,85]	0,0002	
	Placebo	3.580	288 (8,0)			
Nicht-tödlicher Schlaganfall						
LDL-C (nach Terzil)						0,4574
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	31 (2,1)	0,81 [0,50; 1,31]	0,3897	
	Placebo	1.386	35 (2,5)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	26 (1,9)		0,0141	

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
	Placebo	1.364	47 (3,4)	0,55 [0,34; 0,89]		
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	28 (2,2)	0,82 [0,50; 1,35]	0,4324	
	Placebo	1.339	36 (2,7)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,7123
Ja	Icosapent-Ethyl	549	10 (1,8)	0,59 [0,27; 1,32]	0,1950	
	Placebo	509	15 (2,9)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	75 (2,1)	0,72 [0,54; 0,97]	0,0313	
	Placebo	3.580	103 (2,9)			
Koronarrevaskularisation						
LDL-C (nach Terzil)						0,7183
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	130 (8,8)	0,63 [0,50; 0,79]	<0,0001	
	Placebo	1.386	183 (13,2)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	131 (9,7)	0,72 [0,57; 0,89]	0,0032	
	Placebo	1.364	185 (13,6)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	115 (9,1)	0,65 [0,51; 0,82]	0,0003	
	Placebo	1.339	176 (13,1)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,7203
Ja	Icosapent-Ethyl	549	51 (9,3)	0,69 [0,47; 0,99]	0,0444	
	Placebo	509	64 (12,6)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	325 (9,2)		<0,0001	

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
Placebo		3.580	480 (13,4)	0,66 [0,57; 0,76]		
Angina pectoris						
LDL-C (nach Terzil)						
0,1118						
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	37 (2,5)	0,53 [0,35; 0,79]	0,0017	
	Placebo	1.386	64 (4,6)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	41 (3,0)	0,97 [0,63; 1,49]	0,8893	
	Placebo	1.364	43 (3,2)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	30 (2,4)	0,62 [0,39; 0,98]	0,0369	
	Placebo	1.339	50 (3,7)			
LDL-C < 55 mg/dl						
0,4249						
Ja	Icosapent-Ethyl	549	11 (2,0)	0,52 [0,25; 1,09]	0,0779	
	Placebo	509	19 (3,7)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	97 (2,7)	0,71 [0,54; 0,91]	0,0081	
	Placebo	3.580	138 (3,9)			
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderten						
LDL-C (nach Terzil)						
0,4589						
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	70 (4,7)	1,18 [0,83; 1,69]	0,3558	
	Placebo	1.386	54 (3,9)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	68 (5,0)	1,42 [0,99; 2,06]	0,0584	
	Placebo	1.364	49 (3,6)			

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignissen (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
				Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	50 (4,0)	1,01 [0,68; 1,49]	0,9636	
	Placebo	1.339	51 (3,8)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,3929
Ja	Icosapent-Ethyl	549	24 (4,4)	0,95 [0,54; 1,69]	0,8697	
	Placebo	509	23 (4,5)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	164 (4,6)	1,25 [0,99; 1,57]	0,0561	
	Placebo	3.580	131 (3,7)			
Herzstillstand						
LDL-C (nach Terzil)						0,3385
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	6 (0,4)	0,47 [0,17; 1,24]	0,1168	
	Placebo	1.386	12 (0,9)			
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	9 (0,7)	0,89 [0,36; 2,21]	0,8077	
	Placebo	1.364	10 (0,7)			
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	7 (0,6)	0,37 [0,16; 0,87]	0,0174	
	Placebo	1.339	20 (1,5)			
LDL-C < 55 mg/dl						0,9797
Ja	Icosapent-Ethyl	549	0 (0,0)	Nicht schätzbar	0,0053	
	Placebo	509	7 (1,4)			
Nein	Icosapent-Ethyl	3.537	22 (0,6)	0,63 [0,37; 1,07]	0,0818	
	Placebo	3.580	35 (1,0)			

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ¹	Interaktions-p-Wert
<p>ITT: Intention-to-Treat; dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p> <p>1: Hazard Ratio und p-Wert (zweiseitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das mit den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.</p>					

5.2 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	14.12.2021
Stellungnahme zu	Icosapent-Ethyl / Vazkepa®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>Aussage des IQWiG (Dossierbewertung A21-113 [Reduzierung des kardiovaskulären Risikos]) :</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung Amgen GmbH:</p> <p>Die vom IQWiG geforderte patientenindividuelle und über die Beobachtungsdauer dynamisch anpassbare, LDL-C-Wert orientierte begleitende lipidsenkende Therapie ist grundsätzlich mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden. Eine Umsetzung dieser Forderung würde zu einer verminderten internen Validität sowie zu einer reduzierten Aussagekraft der RCT führen.</p> <p>Folgende Aspekte sind dabei wesentlich:</p>	<p>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie REDUCE-IT</p> <p>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.</p> <p>Die eingeschlossene Patientenpopulation in der Studie REDUCE-IT sollte zum Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl unter einer stabilen Statintherapie (± 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine adäquate Fallzahlplanung kann aufgrund der erhöhten Unsicherheit, die mit der erwarteten Effektgröße und Varianz in einer Studie einhergeht, bei der eine patientenindividuelle lipidsenkende Therapie im Vergleichsarm gefordert ist, kaum durchgeführt werden (Noordzij 2010). • Eine unterschiedliche sich im Zeitverlauf verändernde Hintergrundtherapie im Vergleichsarm kann zu einer Verzerrung des „wahren“ Effekts der Intervention führen (Karanicolas 2010). Wenn in einer RCT eine Ungleichbehandlung der Hintergrundtherapie in beiden Vergleichsarmen stattfindet, kann nicht mehr mit Sicherheit bestimmt werden, worauf der gemessene Effekt zurückzuführen ist („Performance Bias“) (Akobeng 2008, Jüni 2001). 	<p>Leitlinien²⁰ unter anderem anhand des LDL-C-Wertes der Patientinnen und Patienten beurteilt. Vorliegend waren die Prüffärztinnen und Prüffärzte 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 Prüffärztinnen und Prüffärzte 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.</p> <p>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/dl²¹. Abgesehen von einem leichten Anstieg der LDL-C-Werte im Vergleichsarm kurz nach Studienbeginn, blieben</p>

²⁰ 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>

²¹ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist kaum möglich, eine adäquate Verblindung („double blind“) aufrecht zu erhalten, wenn die Hintergrundtherapie LDL-C-Wert-orientiert und patientenindividuell im Verlauf der Studie angepasst werden kann. Der hohe Komplexitätsgrad einer fortlaufenden, verblindeten Dosisanpassung in beiden Vergleichsarmen wäre mit der praktischen Durchführung einer international und multizentrisch angelegten RCT nicht vereinbar. Alternativ müsste auf eine Verblindung verzichtet werden. In diesem Fall wäre aber mit Verzerrungen der zu messenden Effekte und des Sicherheitsprofils zu rechnen (Spieth 2016). Die Verzerrung des Effekts durch eine unzureichende Verblindung ist auch durch empirische Evidenz aus Meta-Analysen bestätigt (Page 2016, Wood 2008). Bezüglich des Sicherheitsprofils kann es beispielsweise zu einer Verzerrung des Berichtsverhaltens von Studienärzten oder Probanden von unerwünschten Ereignissen, zu Behandlungsabbrüchen oder zu ungeplanten Änderungen bei der Therapie (z. B. in Folge des Auftretens eines Ereignisses) kommen (Akobeng 2008, Ford 2016). • Die Umsetzung der Forderung des IQWiG nach einer patientenindividuellen und dynamischen Eskalation der 	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>begleitenden Hintergrundtherapie ist im Kontext konkurrierenden Leitlinienempfehlungen und Versorgungsstandards (z. B. Therapieempfehlungen oder Verfügbarkeit bestimmter lipidsenkender Therapien) in unterschiedlichen Ländern nicht möglich. In einer multizentrisch und internationalen RCT müssen immer die Empfehlungen und Standards mehrerer Länder berücksichtigt werden, sodass die Umsetzung einer singulären Perspektive de facto nicht realisierbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom IQWiG geforderte patientenindividuelle und dynamisch anpassbare lipidsenkende Therapie ist grundsätzlich mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden und kann zu einer verminderten internen Validität und Aussagekraft einer RCT führen. Darüber hinaus ist die Forderung einer dynamisch anpassbaren, LDL-C-Wert orientierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie im Rahmen von Outcome-RCT nicht</p>	<p>In der aktuellen ESC/EAS Leitlinie²² 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 Versorgungsleitlinie²² 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</p>

²² Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchführbar. Die ZVT einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern wurde daher in der Studie REDUCE-IT adäquat umgesetzt.</p>	<p>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 Unternehmers zeigen, dass der Anteil von Personen mit LDL-C-Werten < 55 mg/dl zu Studienbeginn etwa 13 %²³ betrug.</p> <p>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</p>

²³ 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“.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Daten²⁴ 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.</p> <p>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,</p>

²⁴ 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.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Akobeng, A. K. 2008. Assessing the validity of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3): 277-282.
2. Ford, I. and Norrie, J. 2016. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 375(5): 454-463.
3. Jüni, P., Altman, D. G. and Egger, M. 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj* 323(7303): 42-46.
4. Karanicolas, P. J., Farrokhyar, F. and Bhandari, M. 2010. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Canadian Journal of Surgery* 53(5): 345-348.
5. Noordzij, M., Tripepi, G., Dekker, F. W., Zoccali, C., Tanck, M. W. and Jager, K. J. 2010. Sample size calculations: basic principles and common pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 25(5): 1388-1393.
6. Page, M. J., Higgins, J. P., Clayton, G., Sterne, J. A., Hróbjartsson, A. and Savović, J. 2016. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One* 11(7): e0159267.
7. Spieth, P. M., Kubasch, A. S., Penzlin, A. I., Illigens, B. M., Barlinn, K. and Siepmann, T. 2016. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 1341-1349.
8. Wood, L., Egger, M., Gluud, L. L., Schulz, K. F., Jüni, P., Altman, D. G., Gluud, C., Martin, R. M., Wood, A. J. G. and Sterne, J. A. C. 2008. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *Bmj* 336(7644): 601-605.

-

5.3 Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 16. Dezember 2021 >>
Stellungnahme zu	<< Icosapent-Ethyl/Vazkepa >>
Stellungnahme von	<< <i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).</p> <p>Es finden sich in den betreffenden Fußnoten ergänzende Erläuterungen, und zwar</p> <ul style="list-style-type: none"> • „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. • 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 	<p>Der G-BA hat für Erwachsene mit erhöhten Triglyzeriden (≥ 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.</p> <p>Weder Anionenaustauscher noch Bempedoinsäure sind explizit für die Behandlung von Erwachsenen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).</p> <p>Die Anpassung der Begleitmedikation stellt auf die Optimierung bzw. Ausschöpfung der oralen lipidsenkenden Therapie ab. Neben Statinen und Cholesterinresorptionshemmern stehen noch weitere orale Lipidsenker zur Optimierung der Begleitmedikation zur Verfügung. Würden Anionenaustauscher und Bempedoinsäure nicht in der zweckmäßigen Therapie mit aufgeführt, bestünde die Gefahr, dass wirtschaftlichere Vortherapien vor Einsatz von Icosapent-Ethyl nicht ausgeschöpft würden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, Bempedoinsäure und Anionenaustauschern“</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl. Zweckmäßige Vergleichstherapie. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/#zweckmaessige-vergleichstherapie>. (Zuletzt aufgerufen am: 08.12.2021)

-

5.4 Stellungnahme: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Datum	<< 21.Dezember 2021 >>
Stellungnahme zu	Icosapent-Ethyl VAZKEPA®
Stellungnahme von	<p><i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)</i></p> <p><i>D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (DACH)</i></p> <p><i>Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)</i></p> <p><i>Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</i></p> <p><i>Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Fragestellung des G-BA Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl (IPE) im 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“ (EMA 2021).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

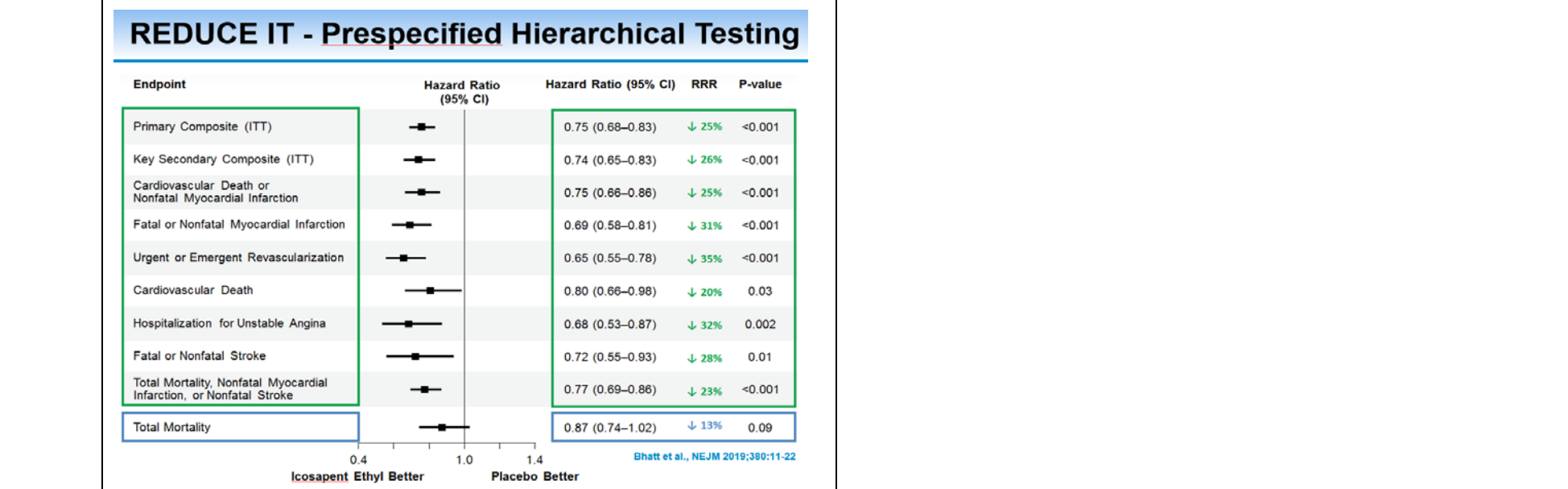
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Ergebnisse der REDUCE-IT Studie</p> <p>In REDUCE-IT wurden Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Diabetes mellitus und weiteren Risikofaktoren eingeschlossen, die zusätzlich erhöhte Nüchtern-Triglyzerid Serumkonzentrationen aufwiesen (135-499 mg/dL = 1.52-5.63 mmol/L) [1]. Für dieses Patienten-Kollektiv ist ein hohes Risiko bekannt, welches durch die bisher zu Verfügung stehenden Medikamente (insbesondere die Statine) nicht ausreichend gesenkt werden kann [2]. In REDUCE-IT wurden 8179 Patientinnen und Patienten 1:1 auf eine Behandlung mit 2x 2g Icosapent-Ethyl (4089) oder Mineral-Öl als Placebo (4090) randomisiert. Die mediane Beobachtungszeit war 4,9 Jahre. IPE reduzierte die kardiovaskuläre Sterblichkeit (4.3% vs. 5.2%; HR 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.98; P=0.03).</p> <p>Die Tabelle stellt die wichtigsten Ergebnisse der REDUCE-IT Studie dar:</p>	

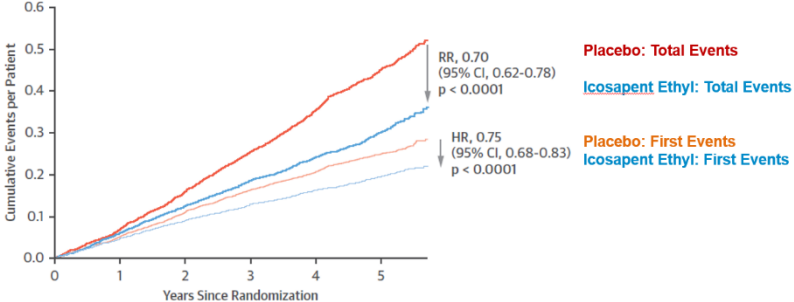
Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



	Die Studie bestätigt konzeptionell die kardiovaskuläre Ereignis-Reduktion mit IPE in der randomisierten, open label JELIS Studie [3]. In beiden Studien nahm die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse über die Beobachtungszeit kontinuierlich zu (Abbildung)[4].	
--	--	--

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
<p style="text-align: center;">REDUCE-IT: Total Primary Composite Endpoint Events</p>  <table border="1" data-bbox="293 944 772 1002"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>4,090 3,914 3,674 3,236 2,788 1,653</td> </tr> <tr> <td>Icosapent Ethyl</td> <td>4,089 3,933 3,701 3,276 2,861 1,692</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">Bhatt et al., JACC 2019; 73(22):2791-802</p> <p>IPE wurde im Vergleich zu anderen Medikamenten zur kardiovaskulären Prävention sehr gut vertragen. Es traten unter IPE häufiger Krankenhausaufnahmen mit Vorhofflimmern/-flattern auf (3.1% vs. 2.1%, P=0.004). Schwere Blutungen wurden in 2.7% der Patienten der IPE Gruppe im Vergleich zu 2.1% in der Placebo-Gruppe beobachtet (P=0.06).</p> <p>Die beobachtete Risikoreduktion durch IPE zeigte keine Heterogenität zwischen den Tertilen von LDL-Cholesterin, Triglyceriden und hsCRP zu Studienbeginn.</p>		No. at Risk*		Placebo	4,090 3,914 3,674 3,236 2,788 1,653	Icosapent Ethyl	4,089 3,933 3,701 3,276 2,861 1,692	
No. at Risk*								
Placebo	4,090 3,914 3,674 3,236 2,788 1,653							
Icosapent Ethyl	4,089 3,933 3,701 3,276 2,861 1,692							

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kritisch ist anzumerken, dass bisher nur eine große randomisierte Placebo-kontrollierte klinische Studie mit IPE vorliegt und dass der genaue Wirkmechanismus noch Gegenstand aktueller Forschung ist.</p>	
	<p>3. Dossier und Bewertung des IQWiG</p> <p>Das Gutachten des IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die „Studie REDUCE-IT für die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl nicht geeignet [sei], da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA die „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ festgelegt. Dabei bezieht sich die Kritik des IQWiG insbesondere auf die Forderung „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.“</p>	

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Stellungnahme zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften unterstützen ausdrücklich das vom IQWiG geforderte Konzept einer LDL-C Wert orientierten Therapie und die Umsetzung der LDL-C Zielwerte der aktuellen (2019) Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Arteriosklerose (EAS) (IQWiG-Bericht Nr. 1244, A21-113, 29.11.2021, Seite 5).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Die Prüfsubstanz Icosapent-Ethyl hat keine LDL-C senkende Wirkung. Das Ziel der REDUCE-IT Studie war die kardiovaskuläre Risikoreduktion, IPE wurde nicht als LDL-C-senkendes Prinzip evaluiert. Die Einschlusskriterien hatten zum Ziel, Patienten mit einem erhöhten vaskulären Risiko zu rekrutieren, die bezüglich ihrer Lipide bereits sehr gut behandelt sind. Entsprechend lagen in der REDUCE-IT Studie die LDL-C-Werte zu Studienbeginn im Median bei 73,0 mg/dl im Interventionsarm und 74,5 mg/dl im Vergleichsarm (Berechnung nach der in Deutschland üblichen Friedewald Formel). Zu Studienbeginn hatten 1.632 (39,9 %) der Patienten in der IPE Gruppe und 1.557 (38,1 %) der Patienten im Placebo-Arm einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl. 549 (13,4 %) der IPE Patienten und 509</p>	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie REDUCE-IT</i></p> <p>Der G-BA hat eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Darüber hinaus sollte eine Anpassung der Basis- bzw. Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Die eingeschlossene Patientenpopulation in der Studie REDUCE-IT</p>

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(12,4 %) der Placebo-Patienten zeigten einen LDL-C-Wert < 55 mg/dl.	
	Damit war in REDUCE-IT eine wesentlich größere Anzahl der Patienten entsprechend den bei Studien-Einschluss gültigen ESC/EAS Leitlinien von 2016 therapiert (damaliger Zielwert für sehr hohes Risiko LDL-C < 70 mg/dL) als in anderen klinischen Studien der Sekundärprävention. Viele Patienten waren besser behandelt als in den ESC/EAS 2016 Leitlinien gefordert. Insbesondere liegen die LDL-C Werte in REDUCE-IT deutlich unter den LDL-C Werten aus dem deutschen Versorgungsalltag zum Zeitpunkt des Studien-Einschluss.	sollte zum Studienbeginn LDL-C-Werte zwischen 40 und 100 mg/dl unter einer stabilen Statintherapie (± 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 Leitlinien ²⁵ unter anderem anhand des LDL-C-Wertes der Patientinnen und Patienten beurteilt. Vorliegend waren die Prüffärztinnen und Prüffärzte 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

²⁵ 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>

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine repräsentative Auswertung von 311,242 Patienten mit sehr hohem Risiko des deutschen IMS® Disease Analyzer zeigt, dass im Versorgungsalltag nur 5,7% der Patienten einen LDL-C-Wert <55 mg/dl und 21,0% < 70 mg/dl <u>unter der Kombination von Statin mit Ezetimib</u> aufweisen. Selbst die mit einem Statin-Ezetimib Kombinations-Präparat optimal behandelten Patienten (diese teure Therapie wurde im Jahr 2018 i.d.R. nur von Spezialisten verschrieben) liegt die Zielwert-Erreichung nur geringfügig besser [5].</p>	<p>Prüfärztinnen und Prüfärzte 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.</p> <p>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/dl²⁶. 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</p>
	<p>Die Ablehnung der REDUCE-IT Studie durch das IQWiG aufgrund der Forderung nach einer über diese exzellente LDL-C Senkung hinausgehende Titration von Lipid-senkenden Therapien, während der REDUCE-IT Studie ist aus den folgenden Gründen nicht haltbar:</p>	

²⁶ 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.

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) LDL-Cholesterin: Eine Verdopplung der Statin-Dosis führt zu einer LDL-Senkung um ca. 6 %. Die Kombination mit Ezetimib senkt um 20-30%. Um den ESC/EAS 2019 LDL-C Zielwert von <55 mg/dl zu erreichen, hätte daher eine Mehrheit der REDUCE-IT Patienten mit PCSK9-Antikörpern behandelt werden müssen. Diese waren jedoch bei Studienbeginn entweder noch gar nicht oder nicht für den 2019 Zielwert zugelassen.</p> <p>A. Der Aspekt der zur LDL-Zielwert-Erreichung notwendigen PCSK9-Hemmung muss auch bei der Kalkulation der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p>
	<p>a) Titration: die Forderung nach Titrations auf (bei Studienbeginn noch nicht bekannter) Zielwerte nicht zugelassener Verfahren - macht die Formulierung eines Protokolls / einer Power-Analyse unmöglich.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) Optimierung weiterer Risikofaktoren: IPE ist keine LDL-C senkende Substanz. Die sehr gute Statin-Behandlung in REDUCE-IT hatte das Ziel über dieses Kriterium global sehr gut behandelte Patienten zu selektionieren. Es ist unmöglich, in einer randomisierten Studie die Forderung einer Anpassung der Begleit-Maßnahmen, für die sich im Zeitverlauf wandelnden Zielwerte aller Ansätze der kardiovaskulären Risiko-Prävention (Blutdruck, Sport, Rauchen, Stress, Inflammation, u.v.a.m. ...) umzusetzen.</p>	<p>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 Versorgungsleitlinie²⁷ 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</p>
	<p>c) Fehlende pathophysiologische Rationale: Da IPE nicht zu einer Senkung des LDL-C führt und keine pharmakologische Interaktion mit LDL-C senkenden Pharmaka bekannt ist, liegt keine pathophysiologische Rationale für die Annahme einer</p>	

²⁷ Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verminderten Wirksamkeit bei niedrigeren LDL-C Serumkonzentrationen vor.	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 Unternehmers zeigen, dass der Anteil von Personen mit LDL-C-Werten < 55 mg/dl zu Studienbeginn etwa 13 % ²⁸ betrug.
	<p>d) Keine Heterogenität in Subgruppen-Analysen: Die Subgruppen-Analysen der REDUCE-IT Studie zeigen kein Signal für eine veränderte Wirksamkeit in Abhängigkeit von den Ausgangs-LDL-C Konzentrationen und kein Signal für eine Heterogenität in Abhängigkeit von der medikamentösen Begleit-Therapie.</p> <p>e) Leitlinien: Da das IQWiG sich erfreulicherweise auf die ESC-Leitlinien 2019 zur Reduktion des LDL-C bezieht, möchten wir darauf hinweisen, dass dieselbe Leitlinie Icosapent Ethyl 2x2g</p>	<p>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</p>

²⁸ 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“.

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf Basis der REDUCE-IT Studie empfiehlt (Evidenz: IIa B). Zitat: „<i>In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5-5.6 mmol/L (135-499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUVAs (icosapent ethyl 2x2g/day) should be considered in combination with statins</i> “ In den Präventionsleitlinien der ESC/EAS von 2021 wird eine IIb B Empfehlung ausgesprochen.</p>	<p>Randomisierung sowie auch im weiteren Studienverlauf deutlich abnahm. Den Daten²⁹ 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.</p> <p>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</p>
	<p><u>Zusammenfassende Beurteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der REDUCE-IT Studie wurde eine sehr gut optimierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern</p>	

²⁹ 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.

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umgesetzt. Daher ist die Studie vollumfänglich geeignet, um die Effektstärke von IPE für Patienten in Deutschland zu beurteilen.	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.
	<p>1. Mineralöl als Placebo</p> <p>Die Verwendung von Mineralöl als Vergleichspräparat wurde im Detail von der FDA begutachtet (https://www.fda.gov/media/132477/download). Weiterhin fand eine detaillierte Begutachtung durch die EMA statt (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf; 15.04.2021). Beide kommen zu der Schlussfolgerung, dass auch bei Annahme eines unwahrscheinlichen <i>worst-case-scenario</i> die MACE-Reduktion durch IPE robust und klinisch bedeutsam ist. Zwar ist die</p>	Neben den Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT und der fehlenden Therapieanpassung während der 5-jährigen Studiendauer ergeben sich darüber hinaus 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

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wissenschaftliche Diskussion hierzu noch nicht abgeschlossen [6] [7]; die hier stellungnehmenden Fachgesellschaften schließen sich aber der Einschätzung der FDA und der EMA an.	sei ³⁰ . 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.
	<p>2. Zusammenfassende Empfehlung</p> <p>Die REDUCE-IT Studie zeigt für IPE zusätzlich zu einer sehr guten Begleittherapie eine quantitative hochrelevante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, einschließlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Daher ist aus Sicht der beteiligten Fachgesellschaften ein <u>erheblicher</u></p>	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

³⁰ 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]

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusatznutzen</u> von Icosapent-Ethyl in der hier verwandten hohen Dosis dokumentiert. Dies gilt für Patienten, welche die definierten Einschlusskriterien erfüllen. Die dargestellten möglichen Nebenwirkungen sollten dabei beachtet und im weiteren Patienten definiert werden, für die diesbezüglich ein besonderes Risiko besteht.</p>	<p>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.</p> <p>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 sei³¹. 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</p>

³¹ 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]

Stellungnehmer: DGK, DACH, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Deepak L Bhatt , P Gabriel Steg , Michael Miller, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia, *N Engl J Med* 2019;380:11-22. **DOI: 10.1056/NEJMoa1812792**
- [2] Camilla Ditlev Lindhardt Johannesen , Martin Bødtker Mortensen , Anne Langsted et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients *J Am Coll Cardiol* . 2021 Mar 23;77(11):1439-1450. **DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.027.**
- [3] Mitsuhiro Yokoyama 1, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis *Lancet*. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8. **doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.Lancet. 2007. PMID: 17398308**
- [4] Deepak L Bhatt 1, Ph Gabriel Steg 2, Michael Miller et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT, *J Am Coll Cardiol* 019 Jun 11;73(22):2791-2802. **PMID: 30898607 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.032**
- [5] Julius L Katzmann , Francesc Sorio-Vilela , Eugen Dornstauder , et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C, *Clin Res Cardiol*. 2020 Sep 19. **DOI: 10.1007/s00392-020-01740-8. Online ahead of print.**
- [6] Elsbet J Pieterman , Hans M G Princen , et al. Chronic Oral Administration of Mineral Oil Compared With Corn Oil: Effects on Gut Permeability and Plasma Inflammatory and Lipid Biomarkers, *Front Pharmacol*. 2021 Aug 16;12:681455.**PMID: 34483899**
- [7] Takahito Doi , Anne Langsted, Børge G Nordestgaard: A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs *Eur Heart J* . 2021 Dec 14;42(47):4807-4817, **PMID: 34455435, DOI: 10.1093/eurheartj/ehab555**

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Icosapent-Ethyl (Vazkepa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Icosapent-Ethyl (Vazkepa) von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited veröffentlicht.</p> <p>Icosapent-Ethyl ist zugelassen zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Studie wird vom Institut mit der Begründung einer nicht hinreichend umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Icosapent-Ethyl

wird eingefügt

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-217 EPA-Ethylester (Icosapent ethyl)

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

EPA-Ethylester

zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse als Ergänzung zur Statin-Therapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhten Triglyzeriden

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht zutreffend

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Ezetimib:

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V

- Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016
- Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016
- Bempedoinsäure/Ezetimib vom 15. April 2021
- Bempedoinsäure vom 15. April 2021
- Inclisiran vom 15. Juli 2021

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III

35. Lipidsenker

35a. Evolocumab

35b. Alirocumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

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

EPA-Ethylester

zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse als Ergänzung zur Statin-Therapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhten Triglyzeriden

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
EPA-Ethylester (Icosapent Ethyl) C10AX06 Vaskepa	<p>Vaskepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l sowie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder • Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor <p>Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1.</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Pravastatin Heumann 2017-08)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumann®</p>	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva Heumann Filmtabletten werden begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simvastatin Heumann® 2019-01)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie — einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie — und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (Lauer Taxe Bearbeitungsstand 2020-09)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist. (FI Lovastatin ratiopharm® 2015-11)</p>
<p>Fibrate</p>	
<p>Fenofibrat C10AB05</p>	<p>Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<p>– schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten, – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, – bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Heumann® 2018-01)</p>
Bezafibrat C10AB02 generisch	<p>[...] angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p>Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat-ratiopharm® 2014-04)</p>
Gemfibrozil C10AB04 generisch	<p>Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p><u>Primäre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). (FI Gevilon® 2019-10)</p>
PCSK9-Inhibitoren	
Evolocumab C10AX13 Repatha®	<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist

Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Repatha®, 2020-04)

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:

Begleitend zu einer Diät, zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:

Bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:

- in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapieprinzipien oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Alirocumab
C10AX14
Praluent

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Hinweise zu den Anwendungsgebieten

Vor Beginn einer Behandlung mit Alirocumab müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) ausgeschlossen werden.

Andere Lipidsenker

Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u> EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.</p> <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</u> EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie. (FI Ezetrol® 2018-11)</p>
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> INEGY ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. (FI Inegy® 2020-02)</p>
<p>Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05</p>	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2019-09)</p>
<p>Bempedoinsäure C10AX15 Nilemdo</p>	<p>Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.
Bempedoinsäure/ Ezetimib C10BA10 Nustendi	Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,• als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden
Inclisiran C10AX16 <u>Leqvio</u>	Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: <ul style="list-style-type: none">– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder– allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-217 (Eicosapentaensäure-Ethylester/Icosapent Ethyl (IPE))

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	18
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	26
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	43
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Referenzen.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AACVPR	American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation
AAPA	American Association Academy of Physician Assistants
ABC	Association of Black Cardiologists
ACC	American College of Cardiology
ACE	American College of Endocrinology
ACPM	American College of Preventive Medicine
ADA	American Diabetes Association
AGS	American Geriatrics Society
AHA/	American Heart Association
APhA	American Pharmacists Association
apo	Apolipoprotein
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
ASPC	American Society for Preventive Cardiology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence interval
COR	Class of recommendation
CPG	clinical practice guidelines
DHA	docosahexaenoic acid
EAS	European Atherosclerosis Society
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EPA	eicosapentaenoic acid
ESC	European Society of Cardiology
FH	familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HDL	high-density lipoprotein
HTG	Hypertriglyceridaemia

IPE	Icosapent Ethyl
k. A.	Keine Angabe
LDL	low-density lipoprotein
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLA	National Lipid Association
OR	Odds Ratio
PCE	pooled cohort equations
PCNA	Preventive Cardiovascular Nurses Association
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
VLDL	very low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Hypertriglyzeridämie (primär und sekundär)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur *Hypertriglyzeridämie* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 21.09.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 19.07.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 299 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) Vom 15. April 2021

Anwendungsgebiet

Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) Vom 15. April 2021

Anwendungsgebiet

Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)

oder

– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2021 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)
Vom 15. Juli 2021

Anwendungsgebiet

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder

– allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder Alirocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent[®] ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

Established atherosclerotic cardiovascular disease Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- *in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or,*
- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statinintolerant, or for whom a statin is contraindicated*

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

b1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter

Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018:

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)

zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

a1.1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a1.2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statinintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der LDL- Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

IQWiG, 2019 [9].

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), die den Ein-schlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 identifiziert. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert, die relevant für Fragestellung 1 sind. Die letzte Suche fand am 04.02.2019 statt.

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgt letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die Bewertung der Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Studie COMBO II.

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) hospitalisiert wurden. Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte gemäß den Fachinformationen. Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronararterieller Bypassoperation mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt HR = 1,00 mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse zeigt sich in der Studie IMPROVE-IT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statin-therapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert.

Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu UEs erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II ist jedoch für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (Maximale-Statintherapie[mST]-Population). In der mST-Population hatten zudem über 90% der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von Ezetimib gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 140 Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie, Rhabdomyolyse, allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Fazit

Für **Fragestellung 1** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für **Fragestellung 2** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Sahebkar A et al., 2019 [12].

Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials

Fragestellung

to assess the effect of fenofibrate on apolipoprotein C-III (apo C-III), a key regulator of triglyceride metabolism.

Methodik

Population:

- subjects with metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertriglyceridaemia, and non-diabetic subjects.

Intervention/Komparator:

- fenofibrate versus placebo (different doses of fenofibrate)

Endpunkte:

- total circulating concentrations of Apolipoprotein C-III (apo C-III)

Recherche/Suchzeitraum:

- searched from inception to 18 August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool
- Heterogeneity was assessed quantitatively using Cochrane Q and I^2 statistic.
- a sensitivity analysis was conducted using the leave-one-out method (ie, removing one study each time and repeating the analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (n=477)

Charakteristika der Population:

- 265 and 212 participants in the fenofibrate and placebo arms respectively (individuals of the crossover trials were considered in the treatment and control groups)
- Treatment duration ranged from 2 weeks to 12 weeks.

Table 1 Demographic characteristics of the included studies

Author	Study design	Target population	Treatment duration	Total population (n)	Study groups	Age, years	Female/male (n)	BMI, (kg/m ²)	Total cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Apo C-III (mg/dL)
Bellfort <i>et al</i> ⁶⁰	Randomised, double-blind, placebo-controlled.	Metabolic syndrome	12 weeks	16	Fenofibrate	46±8	5/11	31.6±4	228±72	109±56	34±8	500±284	52.7±23.2
					Placebo	46±9	3/6	31.5±3	219±33	117±30	34±9	343±126	35.5±12.3
Chan <i>et al</i> ³¹	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover.	Type 2 diabetes	12 weeks	15	Fenofibrate	63±8	2/13	28.6±3.4	143.1±14.7	73.5±23.2	44.9±9.3	115.1±53.1	14.0±4.6
					Placebo	63±8	2/13	28.5±3.0	139.2±14.7	73.5±23.2	41.8±12.0	97.4±70.9	13.8±5.4
Davidson <i>et al</i> ⁶²	Randomised, double-blind, placebo-controlled.	Hypertriglyceridaemia	8 weeks	96	Fenofibrate	56.5±9.7	37/59	30.8±3.9	245±48.9	121±39.1	36±9.7	480±186	32±9.7
					Placebo	55.3±7.0	20/30	31.5±4.9	237±42.4	116±42.4	35±7.0	479±148	30±7.0
Ishibashi <i>et al</i> ⁶⁴	Randomised, double-blind, placebo-controlled.	Dyslipidaemia	12 weeks	36	Fenofibrate	51.1±11.5	3/33	26.6±3.0	232.0±41.8	134.2±35.2	40.2±7.3	326.0±204.6	15.9±4.8
					Placebo	48.7±9.0	1/34	26.8±2.6	225.1±30.5	128.4±29.4	40.2±6.2	309.1±130.2	14.9±4.5
Kazumi <i>et al</i> ⁶⁵	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover.	Hypertriglyceridaemia	8 weeks	43	Overall	57.1±9.1	5/38	24.3±2.6	238±45.8	ND	40.0±10.0	352±274	17.9±8.2
					Fenofibrate	ND	ND	ND	245±51.5	ND	49.4±23.9	342±304	20.0±11.7
Kosoglou <i>et al</i> ⁶⁶	Randomised, single-blind, placebo-controlled.	Dyslipidaemia	2 weeks	8	Fenofibrate	ND	ND	ND	239.8±10.8	197.2±32.8	50.3±21.7	132.9±50.0	28.2±4.8
					Placebo	ND	ND	ND	266.8±32.5	177.9±32.8	46.4±10.8	186.0±35.4	32.5±14.7
Ooi <i>et al</i> ²⁷	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover.	Metabolic syndrome	5 weeks	11	Overall	46.3±6.9	0/11	30.5±2.6	211.9±21.7	143.1±22.8	40.2±8.9	147.0±78.8	12.0±1.4
					Fenofibrate	ND	ND	ND	227.4±18.9	152.4±27.8	36.3±5.0	216.1±90.3	15.5±1.0
Sasaki <i>et al</i> ⁶⁸	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover.	Hypertriglyceridaemia	8 weeks	50	Overall	54.6±12.7	19/31	ND	241.0±65.7	119.2±49.9	39.9±11.6	431.8±305.5	21.7±9.7
					Fenofibrate	ND	ND	ND	300mg/day	ND	ND	ND	ND
Vega <i>et al</i> ⁶⁹	Randomised, placebo-controlled, crossover.	Metabolic syndrome	8 weeks	13	Overall	56.5±8.9	0/13	30.5±4.2	ND	ND	ND	ND	ND
					Fenofibrate	ND	ND	ND	200mg/day	ND	ND	ND	ND
Wagner <i>et al</i> ⁴⁰	Randomised, open-label, placebo-controlled, crossover.	Non-diabetic subjects	2 weeks	12	Overall	24*	0/12	27 (21–34)†	ND	ND	ND	ND	ND
					Fenofibrate	ND	0/9	ND	170.1±30.9	100.5±23.2	34.8±11.6	186.0±106.3	14.0±5.7
				9	Placebo	ND	0/9	ND	150.8±30.9	88.9±27.1	38.7±7.7	132.9±62.0	10.5±2.7

Values are expressed as mean±SD.

Geometric mean (95% CI).

*Mean only.

†Median (IQR).

Apo C-III, apo C-III; BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ND, no data.

Table 2 Quality of bias assessment of the included studies according to the Cochrane guidelines

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel and outcome assessors	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Belfort <i>et al</i> ³⁰	L	U	U	L	L	U
Chan <i>et al</i> ³¹	U	U	U	L	L	U
Davidson <i>et al</i> ³²	U	U	U	L	L	U
Ishibashi <i>et al</i> ³⁴	L	U	U	L	L	U
Kazumi <i>et al</i> ³⁵	U	U	U	L	L	U
Kosoglou <i>et al</i> ³⁶	U	U	H	L	L	U
Ooi <i>et al</i> ³⁷	U	U	U	L	L	U
Sasaki <i>et al</i> ³⁸	U	L	U	L	L	U
Vega <i>et al</i> ³⁹	U	U	H	L	L	U
Wagner <i>et al</i> ⁴⁰	U	U	H	L	L	U

H, high risk of bias; L, low risk of bias; U, unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Significant reduction of apo C-III plasma concentrations following treatment with fenofibrate (WMD: -4.56 mg/dL, 95% CI -6.53 to -2.58 , $p < 0.001$; $I^2 = 64.67$ %)
- The effect size was robust in the leave-one-out sensitivity analysis and not mainly driven by any single study.
- Subgroup analysis showed significant decreases in plasma apo C-III levels caused by fenofibrate in subgroups of trials with treatment durations of either < 12 weeks (WMD -4.48 mg/dL, 95% CI -7.32 to -1.64 , $p = 0.002$; $I^2 = 70.74$ %) or ≥ 12 weeks (WMD -5.66 mg/dL, 95% CI -10.15 to -1.16 , $p = 0.014$; $I^2 = 69.61$ %), with no significant difference between the two subgroups ($p = 0.664$).
- Significant reductions were observed in both subgroups of trials with administered doses of < 200 mg/day (WMD -6.33 mg/dL, 95% CI -10.38 to -2.27 , $p = 0.002$; $I^2 = 83.26$ %) and ≥ 200 mg/day (WMD -3.47 mg/dL, 95% CI -5.51 to -1.42 , $p = 0.001$; $I^2 = 27.51$ %) with no significant difference between the two subgroups ($p = 0.217$).
- The results suggested a significant association between the apo C-III-lowering effect of fenofibrate with baseline apo C-III (slope -0.40 ; 95% CI -0.58 to -0.22 ; $p < 0.001$) and baseline triglyceride (slope -0.02 ; 95% CI -0.03 to -0.01 ; $p = 0.001$) concentrations. However, no significant association between the apo C-III-lowering and triglyceride-lowering effects of fenofibrate was found (slope 0.11 ; 95% CI -0.05 to 0.27 ; $p = 0.185$) nor were there any association with baseline LDL-C (slope -0.02 ; 95% CI -0.12 to 0.08 ; $p = 0.677$), HDL-cholesterol (HDL-C) (slope 0.35 ; 95% CI -0.29 to 0.98 ; $p = 0.284$) and BMI (slope -0.75 ; 95% CI -2.08 to 0.58 ; $p = 0.269$).
- Visual inspection of Begg's funnel plots revealed a slight asymmetry in the meta-analysis of fenofibrate's effect on plasma apo C-III levels that was imputed by one potentially missing study at the left side of the plot using 'trim and fill' method that yielded an adjusted effect size of -5.18 (-7.28 to -3.09). Begg's rank correlation ($p = 0.592$) and Egger's regression ($p = 0.718$) tests did not suggest the presence of publication bias. The

results of 'fail-safe N' test suggested that 153 missing studies would be required to make the observed significant result non-significant.

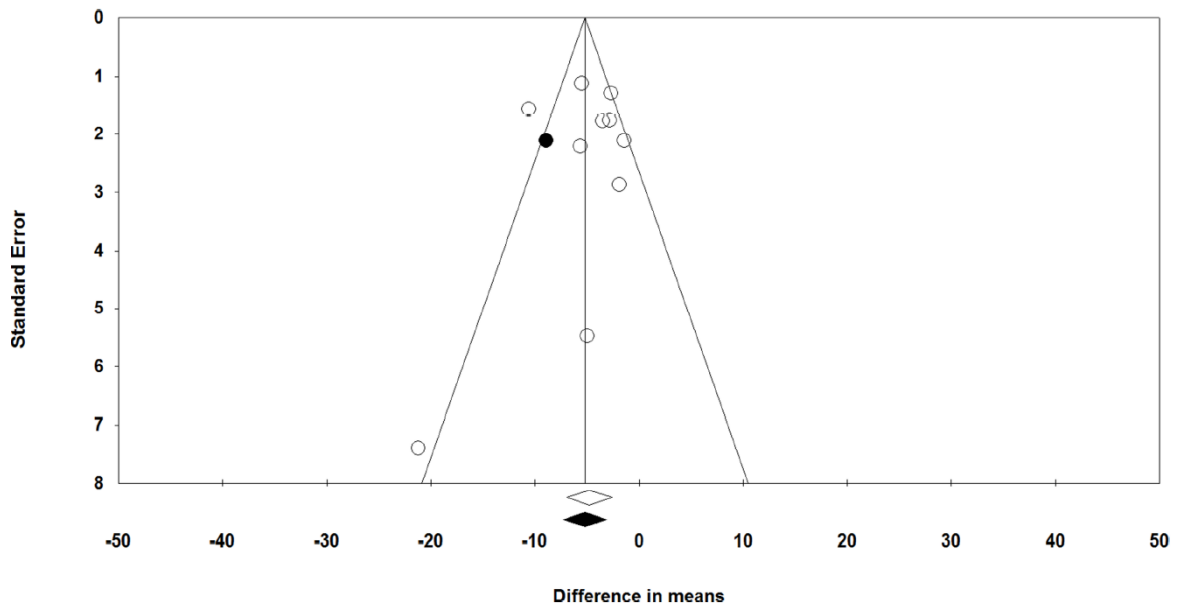


Figure 4 Random-effects funnel plot detailing publication bias in the studies reporting the impact of fenofibrate on plasma apo C-III concentrations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of the present meta-analysis showed that fenofibrate treatment significantly decreases apo C-III levels, even with short-term treatment and doses <200 mg daily.

The main limitation of the present meta-analysis was the small number of trials, lack of studies in patients with hyperapolipoproteinaemia C-III and lack of presenting gender-stratified results by individual studies.

Kommentare zum Review

- kein patientenrelevanter Endpunkt

Sahekar A et al., 2018 [13].

Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the effect of fish omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on apo C-III levels

Methodik

Population:

- Subjects with hypertriglyceridemia, dyslipidemia, postmyocardial infarction, obesity, and healthy adults.

Intervention/Komparator:

- Omega-3 products versus placebo (different types and doses of omega-3 products)

Endpunkte:

- total circulating concentrations of Apolipoprotein C-III (apo C-III)

Recherche/Suchzeitraum:

- searched from inception to 26 August 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of involved studies in this meta-analysis was evaluated using the Cochrane criteria
- Heterogeneity was assessed quantitatively using Cochrane Q and I² statistic.
- a sensitivity analysis was conducted using the leave-one-out method (ie, removing one study each time and repeating the analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (n=2062)

Charakteristika der Population:

- including 1240 and 822 participants in the omega-3 and placebo arms (individuals of the cross-over trials were considered in the treatment and control groups)
- The range of treatment duration was from 4 weeks to 16 weeks

Table 1. Demographic characteristics of the included studies.

Author	Study design	Target population	Treatment duration	n	Study groups	Age (years)	Female (n, %)	BMI, (kg/m ²)	Total cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)	HDL cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Apo C-III (mg/dl)
Ref. [45]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Hypertri-glyceridemia	12 weeks	77	icosapent ethyl 4 g/day MARINE	51.9 ± 10.2	18 (23)	30.4 ± 4.2	ND	86.0 ± 47.0	ND	679.5 ± 240.0	25.6 ± 11.6
				233	ANCHOR icosapent	61.1 ± 10.0	91 (39)	32.7 ± 4.9	ND	82.0 ± 28.0	ND	267.0 ± 92.5	15.2 ± 4.8
				76	ethyl 2 g/day MARINE ANCHOR	53.4 ± 9.3	18 (24)	30.8 ± 4.2	ND	84.0 ± 58.0	ND	664.5 ± 246.5	25.9 ± 11.1
				236	Placebo ANCHOR	61.8 ± 9.4	92 (39)	32.9 ± 4.9	ND	82.5 ± 26.0	ND	254.0 ± 92.5	14.8 ± 4.2
				76	MARINE ANCHOR	53.4 ± 8.3	18 (24)	31.0 ± 4.2	ND	83.5 ± 55.0	ND	713.5 ± 426.5	26.8 ± 17.3
				233	ANCHOR	61.2 ± 10.0	88 (38)	33.0 ± 5.0	ND	84.0 ± 27.0	ND	259.0 ± 86.0	14.8 ± 4.5
Ref. [46]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Hypertri-glyceridemia	12 weeks	43	icosabutate 600 mg/day Placebo	53.5 ± 8.7	14 (32.5)	31.7 ± 4.4	253.0 (215.0–303.5)*	94.5 (75.0–133.5)*	32.0 (29.0–37.0)*	610.5 (542.5–878.0)*	29.8 (23.8–33.5)*
				44	Placebo	51.6 ± 11.3	13 (29.5)	32.3 ± 4.5	234.5 (211.0–292.5)*	79.0 (54.5–97.0)*	31.0 (26.0–33.0)*	610.5 (542.5–878.0)*	28.0 (23.0–32.8)*
Ref. [48]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Healthy adults	4 weeks	15	EPA 4.8 g/day DHA	46 ± 11.6	8 (53.3)	25.9 ± 3.8	213.1 ± 43.3	126.5 ± 37.1	67.3 ± 19.3	106.3 ± 64.7	13.0 ± 6.1
				12	4.9 g/day Placebo	45 ± 13.8	6 (50.0)	25.1 ± 2.4	192.6 ± 32.1	116.4 ± 24.0	58.4 ± 14.7	85.9 ± 33.7	11.4 ± 6.0
				15	Placebo	48 ± 15.4	8 (53.3)	25.8 ± 2.3	210.4 ± 40.2	130.3 ± 37.1	54.1 ± 13.1	117.8 ± 57.6	10.9 ± 4.2
Ref. [51]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Dyslipidemia	6 weeks	13	Placebo Atonvastatin	50 ± 9.0	0 (0.0)	32.4 ± 2.8	232.0 ± 31.7	146.9 ± 17.8	40.2 ± 8.1	265.7 ± 414.5	15.6 ± 3.2
				14	40 mg/day Fish oil	52 ± 10.1	0 (0.0)	34.5 ± 4.8	224.3 ± 22.8	146.6 ± 21.7	39.1 ± 7.0	168.3 ± 39.0	16.3 ± 2.1
				13	4 g/day	58 ± 7.9	0 (0.0)	35.2 ± 4.3	232.0 ± 29.0	153.5 ± 39.0	38.7 ± 7.0	177.1 ± 101.9	15.8 ± 3.8
				12	Atonvastatin 40 mg/day + Fish oil 4 g/day	53 ± 9.0	0 (0.0)	32.5 ± 2.9	243.6 ± 38.7	157.0 ± 21.3	42.9 ± 10.4	177.1 ± 57.6	17.4 ± 4.6
Ref. [28]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Hypertri-glyceridemia	8 weeks	254	Overall POM3 4 g/day Placebo	59.8 ± 11.1	ND	31.2 ± 6.3	ND	90.8 ± 22.3	45.9 ± 10.6	268.3 (166–558)**	ND
				106	Placebo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25.8 ± 6.6
				120	Placebo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	26.4 ± 6.8
Ref. [29]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Dyslipidemia	16 weeks	245	Overall POM3 4 g/day + Atonvastatin 10 mg/day	56.1 ± 10.2	103 (42)	30.6 ± 4.3	249.8 (227.5–284.0)*	140.0 (119.0–169.0)*	36.0 (30.5–42.0)*	348.0 (296.5–392.5)*	18.0 (15.0–21.0)*
				123	Placebo + Atonvastatin 10 mg/day	ND	ND	ND	252.5 (224.5–276.3)*	146.5 (123.0–164.0)*	37.5 (30.0–41.5)*	315.5 (279.3–418.5)*	17.0 (14.0–19.0)*
				122	Placebo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ref. [47]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Hypertri-glyceridemia	12 weeks	93	Placebo OM3-CA 2 g/day OM3-CA	51 ± 11	22 (24)	ND	ND	ND	ND	740 ± 440	25 ± 9
				92	Placebo	51 ± 10	18 (20)	ND	ND	ND	ND	760 ± 320	27 ± 9
				88	4 g/day	53 ± 11	24 (27)	ND	ND	ND	ND	725 ± 400	26 ± 9
Ref. [49]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Dyslipidemia	16 weeks	14	Placebo ERN 2 g/day POM3 4 g/day ERN	49.6 ± 12.9	6 (43)	29.8 ± 2.5	192 ± 28	121 ± 24	40.6 ± 7.4	249 ± 156	35.7 ± 14.6
				14	2 g/day + POM3	47.0 ± 11.3	6 (43)	32.7 ± 4.6	224 ± 55	151 ± 45	44.3 ± 9.8	193 ± 66	30.0 ± 9.3
				15	4 g/day + POM3	46.3 ± 11.1	7 (47)	34.0 ± 3.7	185 ± 42	112 ± 36	43.7 ± 7.5	206 ± 74	32.0 ± 10.9
				13	4 g/day	48.6 ± 6.6	4 (31)	33.1 ± 4.4	209 ± 46	141 ± 29	40.0 ± 8.1	213 ± 76	38.1 ± 15.1
Ref. [50]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover	Hypertri-glyceridemia	8 weeks	25	Overall Placebo POM3 0.85 g/day POM3	44.3 ± 9.8	3 (12)	29.0 ± 3.6	206.2 ± 42.3	121.2 ± 38.1	40.4 ± 8.1	222.8 ± 56.3	13.9 ± 5.0
				25	3.4 g/day	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
				25	Placebo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ref. [66]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Postmyocardial infarction	12 weeks	26	POM3 3.5 g/day Placebo	57.5 ± 9.6	3 (11.5)	28.3 ± 3.3	232.0 ± 34.8	149.3 ± 29.0	32.5 ± 6.2	274.6 ± 101.9	24.4 ± 6.1
				27	Placebo	56.4 ± 7.0	8 (29.6)	28.1 ± 3.2	228.9 ± 37.5	152.0 ± 36.0	34.4 ± 10.1	253.3 ± 94.8	21.7 ± 6.7
Ref. [52]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Obese men	6 weeks	12	Placebo POM3	58 ± 10.3	0 (0.0)	32 ± 3.4	224.3 ± 13.1	146.9 ± 13.1	40.6 ± 7.7	150.6 ± 61.1	15.6 ± 3.1
				10	3.2 g/day	51 ± 9.4	0 (0.0)	34 ± 6.3	228.2 ± 36.3	154.7 ± 24.4	39.4 ± 8.5	141.7 ± 55.8	14.5 ± 2.2

Values are expressed as mean ± SD. Abbreviations: BMI, body mass index; DHA, docosahexaenoic; EPA, eicosapentaenoic; IQR, interquartile range; ND, no data; OM3-CA, omega-3 carboxylic acids POM3, omega-3-acid ethyl esters.

*Median (IQR).

**Median (minimum–maximum).

Qualität der Studien:

- Several studies showed insufficient information regarding to sequence generation.
- almost all of included studies had lack of information related to allocation concealment.
- most of selected trials were characterized by insufficient information about blinding of participants, personnel and outcome assessors.
- all evaluated studies exhibited a low risk of bias for incomplete outcome data and selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of data from 11 trials comprising 19 treatment arms suggested a significant reduction of circulating apo C-III concentrations following treatment with omega-3 products (WMD: -22.18 mg/L, 95% CI: -31.61, -12.75, $p < .001$; I^2 : 88.24%).
- Subgroup analysis showed significant reduction of plasma apo C-III concentrations by EPA ethyl esters (WMD: -52.96 mg/L, 95% CI: -78.98, -26.93, $p < .001$; I^2 : 90.83%) but not omega-3 carboxylic acids (WMD: -35.21 mg/L, 95% CI: -76.03, 5.62, $p = .091$; I^2 : 86.01%) or omega-3 ethyl esters (WMD: -10.04 mg/L, 95% CI: -23.13, 3.06, $p = .133$; I^2 : 78.66%).
- Consistently, there was a greater apo C-III reduction with supplements containing only EPA (WMD: -41.56 mg/L, 95% CI: -60.26, -22.86, $p < .001$; I^2 : 89.10%) compared with supplements containing a mixture of EPA and DHA (WMD: -14.68 mg/L, 95% CI: -27.49, -1.88, $p = .025$; I^2 : 89.63 %) or only DHA (WMD: -6.5 mg/L, 95 % CI: -65.01, 52.01, $p = .828$; I^2 : 0 %).
- Random-effects meta-regression was performed to assess the impact of potential confounders on the effects of omega-3 supplements on plasma apo C-III levels. The results suggested a significant positive association between the apo C-III-lowering effect of omega-3 supplements with baseline apo C-III concentrations (slope: -0.28; 95% CI: -0.40, -0.16; $p < .001$) and treatment duration (slope: -4.00; 95% CI: -7.20, -0.80; $p = .014$
- Visual inspection of Begg's funnel plots did not reveal any asymmetry in the meta-analyses of omega-3 PUFAs effects on plasma apo C-III levels requiring "trim and fill" correction. Likewise, Begg's rank correlation ($\tau = -0.19$, $z = 1.15$, $p = .248$) and Egger's regression test ($t = 0.89$, $df = 17$, $p = .385$) did not suggested the presence of publication bias. The results of "fail-safe N" test suggested that 1307 missing studies would be required to make the observed significant result non-significant.

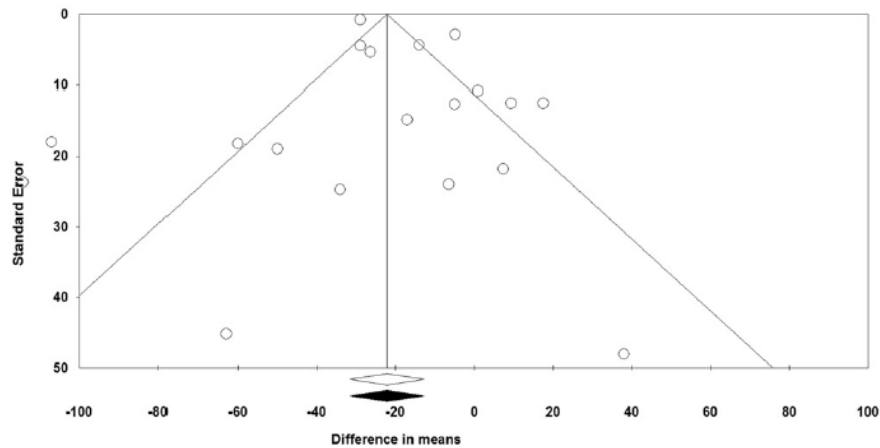


Figure 5. Funnel plot detailing publication bias in the studies reporting the impact of omega-3 products on plasma apolipoprotein C-III concentrations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Omega-3 PUFA supplements significantly reduce apo C-III plasma levels, particularly in hypertriglyceridemic patients when applied in appropriate dose (more than 2 g/day)

Our study has several limitations including the heterogeneity with respect to the use of different omega-3 preparations, doses of DHA and EPA or omega-3 carboxylic acids, duration of treatment, patient characteristics and also baseline TG levels.

Kommentare zum Review

- kein patientenrelevanter Endpunkt

3.4 Leitlinien

Grundy SM et al., 2019 [1,8].

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

Fragestellung

The purpose of the present guideline is to address the practical management of patients with high blood cholesterol and related disorders.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from May 1980 to July 2017 (MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases)
- Additional relevant studies published through August 2018 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-E0 (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; E0, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Empfehlungen

3.2. Lipid-Lowering Drugs

Among lipid-lowering drugs, statins are the cornerstone of therapy, in addition to healthy lifestyle interventions. Other LDL-lowering drugs include ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors.

Triglyceride-lowering drugs are fibrates and niacin; they have a mild LDL-lowering action, but RCTs do not support their use as add-on drugs to statin therapy (S3.2-1).

S3.2-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292–333.

3.2.2. Nonstatin Therapies

Ezetimibe is the most commonly used nonstatin agent. It lowers LDL-C levels by 13% to 20% and has a low incidence of side effects (S3.2.2-1, S3.2.2-2). Bile acid sequestrants reduce

LDL-C levels by 15% to 30% depending on the dose. Bile acid sequestrants are not absorbed and do not cause systemic side effects, but they are associated with gastrointestinal complaints (e.g., constipation) and can cause severe hypertriglyceridemia when fasting triglycerides are ≥ 300 mg/dL (≥ 3.4 mmol/L). PCSK9 inhibitors are powerful LDL-lowering drugs. They generally are well tolerated, but long-term safety remains to be proven (S3.2.2-4–S3.2.2-6). Two categories of triglyceride-lowering drugs, niacin and fibrates, may also mildly lower LDL-C levels in patients with normal triglycerides. They may be useful in some patients with severe hypertriglyceridemia, but in the present document they are not listed as LDL-lowering drugs.

- S3.2.2-1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
- S3.2.2-2. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2008;101:1606–13.
- S3.2.2-3. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003153.
- S3.2.2-4. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low lowdensity lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–82.
- S3.2.2-5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
- S3.2.2-6. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633–43.

4.5.2. Hypertriglyceridemia

Synopsis

Two categories of elevated triglycerides consist of moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175–499 mg/dL [2.0–5.6 mmol/L]) and severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]). In the former, excess triglycerides are carried in VLDL. In the latter, most patients.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. In patients with moderate hypertriglyceridemia, it is reasonable to reduce both atherogenic VLDL and associated risk factors by nonpharmacological means where possible. This can best be achieved by identification and treatment of the multiple underlying causes of elevated triglycerides (e.g., lifestyle causes, secondary disorders, and triglyceride-raising drugs) (S4.5.2-1). Triglyceride-raising drugs include oral estrogens, tamoxifen, raloxifene, retinoids, immunosuppressive drugs (cyclosporine, sirolimus, tacrolimus), beta blockers, interferon, atypical antipsychotic drugs, protease inhibitors, thiazide diuretics, glucocorticoids, rosiglitazone, bile acid sequestrants, L-asparaginase, and cyclophosphamide.
2. Most patients with severe hypertriglyceridemia have multiple ASCVD risk factors and are at enhanced risk of developing atherosclerotic disease (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-9). This risk is conveyed by atherogenic VLDL plus other factors, such as obesity, metabolic syndrome, and hyperglycemia. Although chylomicronemia per se may not be atherogenic, in most patients it associates with other atherogenic factors (S4.5.2-10–S4.5.2-13). For this reason, initiation of statin therapy is reasonable. We stress that statins alone cannot prevent increasing levels of triglycerides in the face of secondary causes (see Recommendation 1) from triggering acute hypertriglyceridemic pancreatitis. Indeed, in the pregnant woman with severe hypertriglyceridemia, statins are not part of the treatment regimen because they are not recommended at the present time in pregnancy. (See Section 5., “Statin Safety and Statin-Associated Side Effects.”)
3. Epidemiological studies show that patients with moderate hypertriglyceridemia generally are at increased risk of ASCVD (S4.5.2-2–S4.5.2-4). Few studies that primarily recruited patients with hypertriglyceridemia have been carried out with triglyceride-lowering drugs. Statin therapy reduces VLDL similarly to fibrates (S4.5.2-5), and statin trials

include hypertriglyceridemic patients. Indeed, there is evidence to show that VLDL excess increases the patient’s ASCVD risk and hence benefit from statin therapy (S4.5.2-6). Therefore, if an adult patient with moderate hypertriglyceridemia has poorly controlled major risk factors for ASCVD and a 10-year risk of ASCVD $\geq 7.5\%$ by the PCE, it is reasonable to either initiate or intensify statin therapy. (See Section 4.4.2., “Primary Prevention in Adults 40 to 75 Years of Age.”)

4. Most patients with triglycerides ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L) have elevations of both VLDL and chylomicrons. Elevations of chylomicrons typically are present when triglycerides are ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L), and chylomicronemia may cause acute pancreatitis. The higher the triglyceride level, the greater is the risk (S4.5.2-7). Patients with triglycerides in the 500- to 999-mg/dL (5.6- to 11.2- mmol/L) range are at risk of developing unrecognized marked increases in triglycerides, leading to pancreatitis. Most cases of severe hypertriglyceridemia have a genetic component, but secondary factors may contribute (S4.5.2-9, S4.5.2-14). To prevent acute pancreatitis, it is reasonable to reduce triglycerides whenever levels exceed 500 mg/dL (5.6 mmol/L). This reduction can be achieved by addressing and eliminating the underlying factors as described in Recommendation 1, implementing a very low-fat diet (S4.5.2-9), and adding fibrates or omega-3 fatty acids for patients with persistently elevated severe hypertriglyceridemia (S4.5.2-15). These are the most reliable pharmacological therapies to reduce triglycerides to a safer level. If a fibrate is necessary in a patient being treated with a statin, it is safer to use fenofibrate than gemfibrozil because of lower risk of severe myopathy (S4.5.2-16). Severe or life-threatening hypertriglyceridemia during pregnancy is best managed in consultation with a lipid specialist (S4.5.2-17).

Recommendations for Hypertriglyceridemia		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 31 and 32.		
COR	LOE	Recommendations
I	B-NR	<p>1. In adults 20 years of age or older with moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175 to 499 mg/dL [2.0 to 5.6 mmol/L]), clinicians should address and treat lifestyle factors (obesity and metabolic syndrome), secondary factors (diabetes mellitus, chronic liver or kidney disease and/or nephrotic syndrome, hypothyroidism), and medications that increase triglycerides.^{S4.5.2-1}</p>

Recommendations for Hypertriglyceridemia (Continued)		
COR	LOE	Recommendations
Ila	B-R	2. In adults 40 to 75 years of age with moderate or severe hypertriglyceridemia and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to reevaluate ASCVD risk after lifestyle and secondary factors are addressed and to consider a persistently elevated triglyceride level as a factor favoring initiation or intensification of statin therapy (see Section 4.4.2.). ^{S4.5.2-2–S4.5.2-6}
Ila	B-R	3. In adults 40 to 75 years of age with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]) and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to address reversible causes of high triglyceride and to initiate statin therapy. ^{S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8}
Ila	B-NR	4. In adults with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.7 mmol/L]), and especially fasting triglycerides ≥ 1000 mg/dL (11.3 mmol/L), it is reasonable to identify and address other causes of hypertriglyceridemia), and if triglycerides are persistently elevated or increasing, to further reduce triglycerides by implementation of a very low-fat diet, avoidance of refined carbohydrates and alcohol, consumption of omega-3 fatty acids, and, if necessary to prevent acute pancreatitis, fibrate therapy. ^{S4.5.2-7, S4.5.2-9}

S4.5.2-1. 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:S1–45.

S4.5.2-2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213–9.

S4.5.2-3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*. 2007;298:299–308.

S4.5.2-4. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*. 2008;300:2142–52.

S4.5.2-5. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117:1444–8.

S4.5.2-6. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.

- S4.5.2-7. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450–61.
- S4.5.2-8. Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology.* 1988;8:1147–50.
- S4.5.2-9. Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, et al. Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of 'refractory' severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: evidence from a lipid management program. *J Clin Lipidol.* 2015;9:559–67.
- S4.5.2-10. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med.* 1977;87:526–34.
- S4.5.2-11. Steiner G, Adelman AG, Silver MD. Early coronary atherosclerosis in primary type V hyperlipoproteinemia. *Can Med Assoc J.* 1971;105:1172–4.
- S4.5.2-12. Neil HA, Cooper J, Betteridge DJ, et al. All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: a long-term prospective registry study. *Atherosclerosis.* 2010;211:618–23.
- S4.5.2-13. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 2014;127:36–44 e1.
- S4.5.2-14. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: role of familial and acquired disorders. *Metabolism.* 1983;32:209–14.
- S4.5.2-15. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial) *Am J Cardiol.* 2011;108:682–90.
- S4.5.2-16. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e468–95.
- S4.5.2-17. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:839–43.

European Society of Cardiology (ESC) & European Atherosclerosis Society (EAS), 2019 [2].

2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk.

Fragestellung

The emergence of a substantial body of evidence over the last few years has required new, up-to-date Guidelines.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The previous ESC/EAS lipid Guidelines were published in August 2016

- The Members of this Task Force were selected by the ESC and EAS, including representation from relevant ESC sub-specialty groups, in order to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- The Task Force received its entire financial support from the ESC and EAS without any involvement from the healthcare industry.

Recherche/Suchzeitraum:

- Selected experts in the field from both societies undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy.
- Keine weiteren Angaben zu Recherche/Suchzeitraum



LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2019

Classes of recommendations

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2019

Empfehlungen

8.1.2.2. Triglycerides.

Statins usually reduce TG levels by 10–20% from baseline values [199]. More potent statins (atorvastatin, rosuvastatin, and pitavastatin) demonstrate robust lowering of TG levels, especially at high doses and in patients with elevated TGs (HTG), in whom the absolute risk, and therefore the absolute risk reduction, is larger. The mechanism of the TG-lowering effect has not been fully elucidated, but it seems to be partly independent of the LDLR pathway. It may involve the upregulation of VLDL uptake by hepatocytes, as well as a reduction of the production rate of VLDLs; these effects seem to be dependent on pre-treatment VLDL concentrations [200].

8.13. Strategies to control plasma triglycerides

Although CVD risk is increased when fasting TGs are >1.7 mmol/L (> 150 mg/dL) [56], the use of drugs to lower TG levels may only be considered in high-risk patients when TGs are >2.3 mmol/L (> 200 mg/dL) and TGs cannot be lowered by lifestyle measures. The available pharmacological interventions include statins, fibrates, PCSK9 inhibitors, and n-3 PUFAs. A meta-analysis of 10 trials included people treated with various agents that reduce serum TGs (fibrates, niacin, and n-3 PUFAs) and reported a 12% reduction in CV outcomes [354]. Recently, the REDUCE-IT trial [194] demonstrated that in statin-treated patients with high CV risk with fasting TG levels between 135 and 499 mg/dL (1.52–1.63 mmol/L), high-dose icosapent ethyl, a highly purified and stable EPA (2 g) taken b.i.d., significantly reduced the risk of ischaemic events, including CV death, by about one-quarter over a median follow-up of 4.9 years. In addition, the VITAL trial showed that n-3 fatty acids at the lower dose of 1 g/day were not effective for primary prevention of CV or cancer events among healthy middle-aged men and women over 5 years of follow-up [333]. Recommendations for the treatment of HTG are shown below.

Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Statin treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. ³⁵⁵	I	B
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. ¹⁹⁴	IIa	B
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	C

© ESC 2019

CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PUFA = polyunsaturated fatty acids; TG = triglyceride.

^a Class of recommendation.

^b Level of evidence.

9.4.2.2. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol.

(...) There are limited data on the impacts on CVD of adding omega-3 fatty acids to statin therapy in patients with high plasma TG levels who are treated with statins. The REDUCE-IT trial examined the effects of icosapent ethyl 2 g b.i.d. on CV events in 8179 high-risk patients with HTG who were taking a statin. Over a median of 4.9 years, there was a significant ($P < 0.001$) 25% reduction in the composite primary outcome of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularization, or unstable angina, corresponding with an absolute reduction of 4.8%, which was offset by a 1% increased absolute risk of hospitalization for atrial fibrillation or flutter [194].

- [56] Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies, *Lancet* 375 (2010) 1634–1639.
- [194] Bhatt DL et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, *N. Engl. J. Med.* 380 (2019) 11–22.
- [199] Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDLcholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 23 (2013) 799–807.
- [200] Sharma A et al. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia, *J Cardiovasc Transl Res* 7 (2014) 465–474.
- [305] Chapman MJ et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk, *Pharmacol. Ther.* 126 (2010) 314–345.
- [306] Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 362 (2010) 1563–1574.
- [307] Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial, *Lancet* 366 (2005) 1849–1861.
- [333] Manson JE et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer, *N.Engl. J. Med.* 380 (2019) 23–32.
- [354] Maki KC et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia, *J Clin Lipidol* 10 (2016) 905–914.
- [355] Vallejo-Vaz AJ et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial, *Circulation* 138 (2018) 770–781.
- [356] Catapano AL et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 237 (2014) 319–335.

Jellinger PS et al., 2017 [10].

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

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

Fragestellung

The objectives of this CPG are to provide:

- An overview of the screening recommendations, assessment of risk, and treatment recommendations for various lipid disorders;
- Special consideration for individuals with diabetes, women, and children/adolescents with dyslipidemia;

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The development of these guidelines is mandated by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Board of Directors and American College of Endocrinology (ACE) Board of Trustees and adheres with published AACE protocols for the standardized production of clinical practice guidelines (CPGs).
- Recommendations are based on diligent reviews of the clinical evidence with transparent incorporation of subjective factors, according to established AACE/ACE guidelines for guidelines protocols.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Update einer Leitlinie aus dem Jahr 2012

Recherche/Suchzeitraum:

Es liegen keine Informationen zum Suchzeitraum und den Datenbanken vor.

LoE

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

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

GoR

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

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

Sonstige methodische Hinweise

Datum und Umfang der Recherche unklar.

Empfehlungen

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

3Q3.1. Treatment Goals

3Q3.1.5 TG

R46. TG goals <150 mg/dL are recommended (Table 12) (Grade A; BEL 1).

Lipid parameter	Goal (mg/dL)
TC	<200
LDL-C	<130 (low risk) <100 (moderate risk) <100 (high risk) <70 (very high risk) <55 (extreme risk)
Non-HDL-C	30 above LDL-C goal; 25 above LDL-C goal (extreme risk patients)
TG	<150
Apo B	<90 (patients at high risk of ASCVD, including those with diabetes) <80 (patients at very high risk with established ASCVD or diabetes plus ≥1 additional risk factor) <70 (patients at extreme risk)
Abbreviations: apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides	
^a See text for references and evidence levels.	

3Q3.2. Treatment Recommendations

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

Statins

R56. Statin therapy is recommended as the primary pharmacologic agent to achieve target LDL-C goals on the basis of morbidity and mortality outcome trials (Grade A; BEL 1).

R58. In individuals within high-risk and very highrisk categories, further lowering of LDL-C beyond established targets with statins results in additional ASCVD event reduction and may be considered (Grade A, BEL 1).

R59. Very high-risk individuals with established coronary, carotid, and peripheral vascular disease, or diabetes who also have at least 1 additional risk factor should be treated with statins to target a reduced LDL-C treatment goal of <70 mg/dL (Grade A, BEL 1).

R60. Extreme-risk individuals should be treated with statins to target an even lower LDL-C treatment goal of <55 mg/dL (Grade A, BEL 1).

Fibrates

R61. Fibrates should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL) (Table 13) (Grade A; BEL 1).

R62. Fibrates may improve ASCVD outcomes in primary and secondary prevention when TG concentrations are ≥200 mg/dL and HDL-C concentrations are <40 mg/dL (Grade A; BEL 1).

Omega-3 Fish Oil

R63. Prescription omega-3 oil, 2 to 4 g daily, should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL). Dietary supplements are not FDA-approved for treatment of hypertriglyceridemia and generally are not recommended for this purpose. (Grade A, BEL 1).

Niacin

R64. Niacin therapy is recommended principally as an adjunct for reducing TG (Grade A, BEL 1).

R65. Niacin therapy should not be used in individuals aggressively treated with statin due to absence of additional benefits with well-controlled LDL-C (Grade A; BEL 1).

Bile Acid Sequestrants

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

Cholesterol Absorption Inhibitors

R67. Ezetimibe may be considered as monotherapy in reducing LDL-C and apo B, especially in statin-intolerant individuals (Grade B, BEL 2).

R68. Ezetimibe can be used in combination with statins to further reduce both LDL-C and ASCVD risk (Grade A; BEL 1).

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors

R69. PCSK9 inhibitors should be considered for use in combination with statin therapy for LDL-C lowering in individuals with FH (Grade A; BEL 1).

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

Combination Therapy

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

Auszug aus Tabelle 13

Table 13 Primary Lipid-Lowering Drug Classes		
Drug class	Metabolic effect ^a	Main considerations ^b
HMG-CoA reductase inhibitors (statins: lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin)	Primarily ↓ LDL-C 21-55% by competitively inhibiting rate-limiting step of cholesterol synthesis in the liver, leading to upregulation of hepatic LDL receptors Effects on TG and HDL-C are less pronounced (↓ TG 6-30% and ↑ HDL-C 2-10%)	Liver function test prior to therapy and as clinically indicated thereafter. Myalgias and muscle weakness in some patients Potential for drug-drug interaction between some statins and CYP450 3A4 inhibitors, cyclosporine, warfarin, and protease inhibitors. Myopathy/rhabdomyolysis in rare cases; increased risk with co-administration of some drugs (see product labeling). Simvastatin dosages of 80 mg are no longer recommended. Do not exceed 20 mg simvastatin daily with amlodipine or ranolazine. Plasma elevations of rosuvastatin may be higher among Asian persons than other ethnic groups. New-onset diabetes is increased in patients treated with statins; however, it is dose-related, occurs primarily in patients with MetS, appears to be less common with pravastatin and possibly pitavastatin, and occurs overall to a lesser extent than the associated decrease in ASCVD.



<p>Fibric acid derivatives (gemfibrozil, fenofibrate, fenofibric acid)</p>	<p>Primarily ↓ TG 20-35%, ↑ HDL-C 6-18% by stimulating lipoprotein lipase activity Fenofibrate may ↓ TC and LDL-C 20-25% Lower VLDL-C and LDL-C; reciprocal rise in LDL-C transforms the profile into a less atherogenic form by shifting fewer LDL particles to larger size Fenofibrate ↓ fibrinogen level</p>	<p>Gemfibrozil may ↑ LDL-C 10-15%. GI symptoms, possible cholelithiasis. May potentiate effects of orally administered anticoagulants. Gemfibrozil may ↑ fibrinogen level. Gemfibrozil and fenofibrate can ↑ homocysteine independent of vitamin concentrations. Myopathy/rhabdomyolysis when used with statin (uncommon with gemfibrozil, but increased risk with all statins except fluvastatin); interaction less likely with fenofibrate or fenofibric acid (no apparent difference by statin). Fibrates are associated with increased serum creatinine levels, which may not reflect renal dysfunction. Fenofibrate dose should be cut by two-thirds and gemfibrozil by one-half when eGFR is 15-60, and fibrates should be avoided when eGFR is <15. May cause muscle disorders. Can improve diabetic retinopathy.</p>
<p>Niacin (nicotinic acid)</p>	<p>↓ LDL-C 10-25%, ↓ TG 20-30%, ↑ HDL-C 10-35% by decreasing hepatic synthesis of LDL-C and VLDL-C ↓ Lipoprotein (a) Transforms LDL-C to less atherogenic form by increasing average particle size and also decreases LDL particle concentration</p>	<p>Potential for frequent skin flushing, pruritus, abdominal discomfort, hepatotoxicity (rare but may be severe), nausea, peptic ulcer, atrial fibrillation. Deleterious effect on serum glucose at higher dosages. Increases uric acid levels; may lead to gout.</p>
<p>Bile acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, colesevelam hydrochloride)</p>	<p>Primarily ↓ LDL-C 15-25% by binding bile acids and preventing their reabsorption in the ileum (causing hepatic cholesterol depletion and LDLR upregulation) Colesevelam ↓ glucose and hemoglobin A1C (~0.5%); is FDA approved to treat T2DM</p>	<p>May ↑ serum TG Frequent constipation and/or bloating, which can reduce adherence Many potential drug interactions (decreased drug absorption), less so with colesevelam (see product labeling) May reduce absorption of folic acid and fat-soluble vitamins such as vitamins A, D, and K</p>

<p>Omega-3 fatty acids (icosapent ethyl, omega-3-acid ethyl esters)</p>	<p>↓ TG 27-45%, TC 7-10%, VLDL-C 20-42%, apo B 4%, and non-HDL-C 8-14% in individuals with severe hypertriglyceridemia, most likely by reducing hepatic VLDL-TG synthesis and/or secretion and enhancing TG clearance from circulating VLDL particles. Other potential mechanisms of action include: increased β-oxidation; inhibition of acyl-CoA; 1,2-diacylglycerol acyltransferase; decreased hepatic lipogenesis; and increased plasma lipoprotein activity</p> <p>Icosapent ethyl ↓ LDL-C 5%, whereas omega-3-acid ethyl esters ↑ LDL-C 45%</p>	<p>TG levels should be carefully assessed prior to initiating therapy and periodically during therapy. Omega-3-acid ethyl esters can increase LDL-C levels. Monitoring of LDL-C levels during treatment is recommended.</p> <p>May prolong bleeding time. Periodic monitoring of coagulation status should be undertaken in patients receiving treatment with omega-3 fatty acids and other drugs affecting coagulation.</p> <p>Periodic monitoring of ALT and AST levels during treatment is recommended for patients with hepatic impairment. Some patients may experience increases in ALT levels only. Caution should be exercised when treating patients with a known hypersensitivity to fish and/or shellfish.</p> <p>The effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular morbidity and mortality and the risk of pancreatitis has not been determined in patients with severe hypertriglyceridemia.</p> <p>In patients with paroxysmal or persistent AF, therapy with omega-3-acid ethyl esters may be associated with increased frequency of symptomatic AF or flutter, especially within the first 2 to 3 months after initiation.</p> <p>The most common adverse events in patients receiving omega-3 fatty acids included arthralgia (2.3%), eructation (4%), dyspepsia (3%), and taste perversion (4%). Patients may also experience constipation, gastrointestinal disorders, vomiting, rash, or pruritus.</p> <p>Omega-3 fatty acids should be used with caution in nursing mothers and should only be used in pregnant women if the benefits of treatment outweigh the potential risk of fetal harm.</p>
<p>Abbreviations: AF = atrial fibrillation; ALT = alanine aminotransferase; AR = adverse reaction; AST = aspartate aminotransferase; apo = apolipoprotein; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FDA = U.S. Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LDLR = low-density lipoprotein receptor; MTP = microsomal triglyceride transfer protein; REMS = Risk Evaluation and Mitigation Strategies; subQ = subcutaneous; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol</p> <p>^a Percentage of change varies depending on baseline lipid variables and dosages. Statin potency and dosages vary.</p> <p>^b Most frequent or serious; See prescribing information for complete contraindications, warnings, precautions, and side effects.</p> <p>^c Results vary. Gemfibrozil has been shown to decrease, have no effect on, or increase fibrinogen depending on the study.</p> <p>^d Results vary. Gemfibrozil has been shown to have no effect on or increase homocysteine.</p>		

• 4Q3.1.5. TG

Normal TG levels are less than 150 mg/dL; levels ranging from 150 to 199 mg/dL are classified as borderline high; levels from 200 to 499 mg/dL are high, and levels 500 mg/dL or greater are considered very high (Table 10) (10 [EL 4; NE]).

TG category	TG concentration, mg/dL	Goal
Normal	<150	<150 mg/dL
Borderline-high	150-199	
High	200-499	
Very high	≥500	

Abbreviation: TG = triglycerides

Although the benefit of targeting TG directly remains uncertain, several studies suggest there may be some advantage to such treatment. Two major studies, the Helsinki Heart Study (HHS) and Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, found that fibrates were highly effective at lowering TG. Moreover, both studies showed that a reduction in TG was associated with a trend toward fewer ASCVD events and a significant reduction in nonfatal MI (348 [EL 1; RCT]; 349 [EL 1; RCT]). In the 18-year HHS follow-up, TG reduction with fibrates significantly lowered the ASCVD mortality rate. Although verifying the independent atherogenicity of TG is difficult, TG-rich remnant lipoproteins (e.g., VLDL and intermediate-density lipoproteins) form the basis for TG targets, since reducing remnant lipoproteins appears to have significant potential to reduce ASCVD risk (10 [EL 4; NE]). Elevated TG can often be effectively treated through lifestyle changes; however, niacin or fibrates in combination with statins may

be appropriate options for many individuals with hypertriglyceridemia and associated low HDL-C (326 [EL 1; RCT]; 351 [EL 4; NE]; 352 [EL 1; RCT]; 353 [EL 1; MRCT]; 354 [EL 1; RCT]; 355 [EL 1; RCT]). In addition, omega-3 fatty acid (fish oil) supplementation in dosages ranging from 4 to 12 g daily is very effective in treating hypertriglyceridemia, with studies showing reductions of 30 to 50% (10 [EL 4; NE]; 351 [EL 4; NE]; 356 [EL 2; PCS]; 357 [EL 1; RCT]). For this reason, fish oil supplementation (2 to 4 g/day) is supported for individuals with TG levels exceeding 500 mg/L. However, a recent U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) technical review reported moderate-to-high evidence that fish oil intake does not affect major CV adverse events, all-cause death, total CVA, sudden cardiac death, coronary revascularization, atrial fibrillation, or blood pressure (358 [EL 4; NE]). Dietary omega-3 supplements are not FDA approved for treatment of hypertriglyceridemia and generally are not recommended for this purpose.

Borderline Hypertriglyceridemia

When moderate hypertriglyceridemia (150-199 mg/dL) in association with increased serum cholesterol or low HDL-C levels is the primary disorder, physical activity, weight control, smoking cessation, and other lifestyle changes are first-line therapy (10 [EL 4; NE]). The approach to treatment of accompanying elevated LDL-C does not need to be modified. However, if the individual also has decreased HDL-C, the selection of secondary drug therapy may be affected (10 [EL 4; NE]).

Familial Hypertriglyceridemia

Familial hypertriglyceridemia refers to a group of conditions causing borderline-high and high TG levels. Individuals with marginal or elevated TG levels due to familial hypertriglyceridemia have been conventionally considered to be at no increased risk of ASCVD because there is an overproduction of large VLDL particles that are not highly atherogenic. This assumption is largely based on data from a 1976 study (N = 74) that found MI rates among adults with familial combined hyperlipidemia to be significantly increased compared with rates in normolipidemic relatives (17.5% vs. 4.5%), while MI rates among adults with familial hypertriglyceridemia (4.7%) were not (10 [EL 4; NE]; 296 [EL 2; RCCS]; 359 [EL 3; SS]). However, subsequent research cast doubt on this premise. In 2000, Austin et al (360 [EL 2; PCS]) found that 20-year cardiovascular mortality risk was the same among individuals with familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia; however, the results for the familial hypertriglyceridemia group were not significant, probably due to a small sample size. A case control comparison from the NHLBI Family Heart Study published in 2003 found that associated risk was similar and significant for both familial disorders. Individuals with familial hypertriglyceridemia also had a higher prevalence of the insulin resistance syndrome (70.7%) than those with familial combined hyperlipidemia (64.7%) (296 [EL 2; RCCS]). Treatment of familial hypertriglyceridemia should focus on reducing the risk of pancreatitis as a result of an increased TG level (8 [EL 4; NE]; 361 [EL 4; NE]; 362 [EL 3; SCR]; 363 [EL 4; NE]).

Severe Hypertriglyceridemia (Type V)

Most individuals with severe hypertriglyceridemia have type V hyperlipoproteinemia, signifying an increase in both chylomicrons and VLDL-C (364 [EL 4; NE]). The need to lower TG levels in these individuals is urgent to prevent acute pancreatitis and chylomicronemia syndrome (365 [EL 4; NE]).

8. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023. [EL 4; NE]
10. National Institutes of Health; National Heart Lung, and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. NIH Publication No. 02-5215. September 2002. [EL 4; NE]
296. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Circulation. 2003;108:519-523. [EL 2; RCCS]
326. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001;345: 1583-1592. [EL 1; RCT]
348. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987;317:1237-1245. [EL 1; RCT]
349. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. (Erratum in: Lancet. 2006;368:1415 and Lancet. 2006;368:1420). Lancet. 2005;366:1849-1861. [EL 1; RCT]
351. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? J Cardiovasc Risk. 2000;7:333-337. [EL 4; NE]

352. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1568-1576. [EL 1; RCT]
353. Goldberg AC. A meta-analysis of randomized controlled studies on the effects of extended-release niacin in women. *Am J Cardiol.* 2004;94:121-124. [EL 1; MRCT]
354. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2005;28:888-894. [EL 1; RCT, post hoc study]
355. Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-1383. [EL 1; RCT]
356. Harris WS, Rothrock DW, Fanning A, et al. Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:399-406. [EL 2; PCS]
357. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354-1367. [EL 1; RCT]
358. Balk EM, Adam GP, Langberg V, et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. Evidence Report/Technology Assessment No. 223. Agency for Healthcare Research and Quality. 2016. AHRQ Pub No. 16-E002-EF. Available at: [https:// effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/609/2262/fatty-acids-cardiovascular-disease-report-160812.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/609/2262/fatty-acids-cardiovascular-disease-report-160812.pdf). Prepared by the Brown Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00002-I, Rockville, MD. [EL 4; NE]
359. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism.* 1976;25:313-320. [EL 3; SS]
360. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation.* 2000;101:2777-2782. [EL 2; PCS]
361. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1980;302:1383-1389. [EL 4; NE]
362. Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr. The familial hyper-chylomicronemia syndrome. New insights into underlying genetic defects. *JAMA.* 1991;265:904-908. [EL 3; SCR]
363. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1999;83:30F- 35F. [EL 4; NE]
364. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Hyperlipoproteinemia, Type V [OMIM #144650]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2000. Available at: <http://omim.org/entry/144650>. [EL 4; NE]
365. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176:1113- 1120. [EL 4; NE]

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Orringer CE et al., 2019 [11].

National Lipid Association

National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk

Fragestellung

k. A.

Methodik

Grundlage des Statements:

- Representatives from the National Lipid Association (NLA) participated in the development of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol, which reaffirmed that lifestyle changes and statin treatment are therapeutic cornerstones for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk reduction.
- The 2018 Guideline was finalized shortly before full results were available from a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcomes trial [Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial (REDUCE-IT)] that examined the effects of icosapent ethyl (IPE) 4 g/d on major adverse cardiovascular events in selected high- or very high-risk, statin-treated patients with elevated triglycerides.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- REDUCE-IT served as the primary basis for the NLA's review of evidence for the use of IPE for ASCVD risk reduction.
- Keine weiteren Angaben zu Recherche/Suchzeitraum

LoE und GoR

- The Class (strength of recommendation) and level (quality) of evidence as described in the 2016 ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System (siehe Grundy et al. 2019 [1,5])

Empfehlung

Table 2 NLA recommendation on use of icosapent ethyl for ASCVD risk reduction

NLA recommendation on use of icosapent ethyl for ASCVD risk reduction	COR	LOE
For patients aged 45 y or older with clinical ASCVD, or 50 y or older with diabetes mellitus requiring medication and ≥ 1 additional risk factor,* with fasting TG 135–499 mg/dL on high-intensity or maximally tolerated statin, with or without ezetimibe, treatment with icosapent ethyl is recommended for ASCVD risk reduction.	I	B-R

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; COR, class of the recommendation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LOE, levels of the evidence; REDUCE-IT, Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial; TG, triglycerides.

The recommendation was graded by the class of the recommendation and by the levels of the evidence supporting the recommendation.

*Additional risk factors include the following, based on the entry criteria in REDUCE-IT: age (men ≥ 55 y, women ≥ 65 y of age), cigarette smoker or stopped smoking within 3 mo, hypertension (treated or untreated), HDL-C ≤ 40 mg/dL for men or ≤ 50 mg/dL for women, hs-CRP > 3.0 mg/L, renal dysfunction with creatinine clearance > 30 and < 60 mL/min, retinopathy, microalbuminuria or macroalbuminuria, ankle-brachial index < 0.9 without symptoms of intermittent claudication.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlung in diesem Statement basiert auf den Ergebnissen der REDUCE-IT Studie; eine Bewertung der Studienqualität (z. B. Risk of Bias) wurde von den Autoren nicht vorgenommen.
- The conclusion, based primarily on the results of REDUCE-IT as a single large, high-quality, RCT, is that the use of 4 g/d of IPE for ASCVD risk reduction in hypertriglyceridemic adults with ASCVD and/or diabetes mellitus on high-intensity or maximally tolerated statin therapy, is considered a class I B-R recommendation.

Bhatt DL et al. cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22.

Bhatt DL et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 2791–2802.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 19.07.2021

#	Suchfrage
1	[mh Hypertriglyceridemia]
2	[mh "Hyperlipoproteinemia Type I"]
3	(Hypertriglyceridemi* OR Hypertriglyceridaemi* OR Hyperlipoproteinemi* OR Hyperlipoproteinaemi* OR Hyperprebetalipoproteinemi* OR Hyperprebetalipoproteinaemi* OR Hyperchylomicronemi* OR Hyperchylomicronaemi*):ti,ab,kw
4	(Hyper-triglyceridemi* OR Hyper-triglyceridaemi* OR Hyper-lipoproteinemi* OR Hyper-lipoproteinaemi* OR Hyper-prebetalipoproteinemi* OR Hyper-prebetalipoproteinaemi* OR Hyper-chylomicronemi* OR Hyper-chylomicronaemi*):ti,ab,kw
5	(Hyperlipemi* OR Hyperlipaemi* OR Hyper-lipemi* OR Hyper-lipaemi*):ti,ab,kw AND (Carbohydrate* OR fat* OR mixed):ti,ab,kw
6	(hyper AND prebeta):ti,ab,kw AND (lipoproteinemi* OR lipoproteinaemi*):ti,ab,kw
7	(Deficienc*):ti,ab,kw AND (Apolipoprotein* OR LPD OR "Lipoprotein Lipase"):ti,ab,kw
8	(burger-grutz NEXT syndrom*):ti,ab,kw OR (familial AND (Chylomicronemi* OR Chylomicronaemi*)):ti,ab,kw OR (Anapolipoproteinemia* OR Anapolipoproteinaemia*):ti,ab,kw
9	{OR #1-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Jul 2016 and Jul 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.07.2021

#	Suchfrage
1	Hypertriglyceridemia[MeSH Terms] OR Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms]
2	Hypertriglyceridemi*[tiab] OR Hypertriglyceridaemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperchylomicronemi*[tiab] OR Hyperchylomicronaemi*[tiab]
3	Hyper-triglyceridemi*[tiab] OR Hyper-triglyceridaemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronaemi*[tiab]
4	(Hyperlipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab] OR Hyper-lipemi*[tiab] OR hyper-lipaemi*[tiab]) AND (Carbohydrate*[tiab] OR fat[tiab] OR fats[tiab] OR fatty[tiab] OR mixed[tiab])
5	(Hyper[tiab] AND prebeta[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab])
6	(Deficienc*[tiab]) AND (Apolipoprotein*[tiab] OR LPD[tiab] OR "Lipoprotein Lipase"[tiab])

#	Suchfrage
7	(burger-grutz[tiab] AND syndrome*[tiab]) OR (familial[tiab] AND (Chylomicronemi*[tiab] OR Chylomicronaemi*[tiab])) OR Anapolipoproteinemia*[tiab] OR Anapolipoproteinaemia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.07.2021

#	Suchfrage
1	Hypertriglyceridemia[MeSH Terms] OR Hyperlipoproteinemias[MeSH Terms]
2	Hypertriglyceridemi*[tiab] OR Hypertriglyceridaemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperchylomicronemi*[tiab] OR Hyperchylomicronaemi*[tiab]
3	Hyper-triglyceridemi*[tiab] OR Hyper-triglyceridaemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronaemi*[tiab]
4	(Hyperlipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab] OR Hyper-lipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab]) AND (Carbohydrate*[tiab] OR fat[tiab] OR fats[tiab] OR fatty[tiab] OR mixed[tiab])
5	(Hyper[tiab] AND prebeta[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab])
6	(Deficienc*[tiab]) AND (Apolipoprotein*[tiab] OR LPD[tiab] OR "Lipoprotein Lipase"[tiab])
7	(burger-grutz[tiab] AND syndrome*[tiab]) OR (familial[tiab] AND (Chylomicronemi*[tiab] OR Chylomicronaemi*[tiab])) OR Anapolipoproteinemia*[tiab] OR Anapolipoproteinaemia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. Correction to: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1182-e1186.
2. **ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies.** 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. Juli 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4922/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
8. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83 [online].

03.09.2019. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 19.07.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/a18-83_ezetimib-zur-praevention-kardiovaskulaerer-ereignisse_rapid-report_v2-0.pdf?rev=184985.

10. **Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
11. **Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC.** National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol* 2019;13(6):860-872.
12. **Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Katsiki N, Reiner Z, Banach M, Pirro M, et al.** Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2019;8(11):e021508.
13. **Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP, Pirro M, Banach M, Sirtori CR, et al.** Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2018;50(7):565-575.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-217**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Gefragt sind Interventionen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, nicht zur Senkung der Triglyzeride. Die Triglyzeride $> 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) stellen hier nur ein Einschlusskriterium dar ebenso wie die Vorbehandlung mit Statinen.

Der Behandlungsstandard repräsentiert nicht nur aktuelle wissenschaftliche Erkenntnis, sondern auch die Praktikabilität und die Umsetzung¹. Er wird in der Regel primär dargestellt durch die in aktuellen für den jeweiligen Versorgungsbereich evidenzbasierten Leitlinien empfohlene Vorgehensweise.² Diese kann ggf. ergänzt werden durch aktuelle internationale Leitlinien, aktuelle Reviews bzw. neuere Studiengrundlagen, wenn diese in relevantem Ausmaß umgesetzt werden.

Für Deutschland relevante evidenzbasierte und multidisziplinär breit konsenterte Leitlinien zur Lipid-Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sind im Wesentlichen:

- Nationale Versorgungsleitlinie „chronische KHK“ⁱ
- Nationale Versorgungsleitlinie „Diabetes 2“ⁱⁱ
- DEGAM Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ⁱⁱⁱ

¹ „...Der Standard gibt Auskunft darüber, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachbereichs im Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann. Er repräsentiert den jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnisse und der ärztlichen Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat (...).“ (BGH Beschluss vom 22.12.2015 VI ZR 67/15)

² „(Einer) ..."Evidenz-basierten Konsensus- Leitlinie" (wird) die höchste wissenschaftliche und gesundheitspolitische Legitimation zugesprochen Eine solche Leitlinie entspricht in der Regel dem medizinischen Standard und ist deshalb medizinisch verbindlich....“ Hart, D. https://www.arznei-telegramm.de/html/2000_11/0011093_01.html

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Aktuelle Reviews:

- Parhofer et al 2019: „Diagnose und Therapie der Hypertriglyceridämie“^{iv}
- Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. „Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes.“^v

ESC-Leitlinien genügen nach Auffassung der DEGAM insbesondere bei Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wegen fehlender Beachtung potentieller Interessenkonflikte, mangelnder Transparenz des Prozesses und unzureichender Einbindung aller relevanten Gruppen nicht den Anforderungen der AWMF an eine hochwertige Leitlinie.^{vi}

Erhöhte Triglyceride sind sehr variabel und allenfalls ein schwacher Risikoindikator für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die international üblichen kardiovaskulären Risikokalkulatoren (Framingham, QRisk 3,) verwenden die Triglyceridwerte nicht. In der NVL KHK, der NVL Diabetes2 und der DEGAM-Leitlinie werden keine Triglycerid-senkenden Therapien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen.

Ebenso werden in diesen drei Leitlinien andere Lipidsenker nur im Fall von Statinunverträglichkeit, nicht aber als primäre Kombinationstherapie empfohlen. In der NVL KHK und Diabetes 2 wird bei der LDL-Zielwertstrategie die Option einer Kombination von Statin und Ezetimibe benannt (diese konnte in der Improve-IT, der bisher einzigen relevanten Studie aber im Gegensatz zu Statinen alleine keine zusätzliche Senkung der Sterblichkeit in einer Hochrisikogruppe erreichen. Als Infarkte wurden auch reine Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen gewertet, was nach aktueller Definition nicht als sicherer Herzinfarkt zu werten ist. Und ausgerechnet nur diese unsichere Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts zeigte in der differenzierten Auswertung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes eine signifikante Verringerung durch Ezetimib (13,1 % vs. 14,8 %; NNT = 412/Jahr)^{vii}

Das spiegelt sich in den Versorgungsdaten: Laut Krankenkassen-Daten (2019) werden ca. 10 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung mit einer Kombination eines Statins mit Ezetimib behandelt.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Welchen Stellenwert haben Fibrate bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l?

Es gibt bisher keine Evidenz für eine kardioprotektive Wirksamkeit von Fibraten bei Statin-behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Daher wird die Kombination mit Fibraten zur weiteren kardiovaskulären Risikoreduktion in der NVL KHK, Diabetes 2 bzw. der DEGAM-Leitlinie nicht empfohlen, Aus diesen Gründen und nicht zuletzt wegen ihres Schadenspotentials und potentiellen Interaktionen werden Fibrate in der Versorgungspraxis auch praktisch nicht eingesetzt bzw. bei deutlich weniger als 2 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (Verschreibungsdaten von Krankenkassendaten für das Jahr 2019).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l (bei nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Für eine Differentialtherapie steht allein das kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Vordergrund und die zu ihrer Senkung vorhandene Evidenz aus klinischen Endpunktstudien.

Nach Auffassung der DEGAM ist die Strategie der fixen Statindosis, wie in den oben genannten S3-Leitlinien in Deutschland genauer dargelegt wird die Therapie der Wahl. Andere Therapeutika (Ezetimib, PCSK-9-Hemmer) sind nach Auffassung der DEGAM bei der angefragten Population nur bei Statin-Unverträglichkeit indiziert, wobei die Verordnungseinschränkungen der letztgenannten Substanzgruppe zu beachten sind. Im Übrigen unterliegt die LDL-Cholesterin-Bestimmung erheblichen analytischen Schwankungen im Routinelabor, was insbesondere bei erhöhten Triglyceridwerten zutrifft.^{viii}

Triglyzeride werden primär durch therapeutische Lebensstilmaßnahmen gesenkt.

Ausnahme und Indikation für Fibrate sind ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Triglyzeridwerten >10 mmol/L bzw. 800mg/dL. Letzteres bezieht sich aber weder auf eine kardiovaskuläre Risikoreduktion noch ist die Reduktion

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

des Pankreatitisrisikos belegt, zumal es Fallberichte gibt, die Fibrate selbst als Auslöser einer Bauchspeicheldrüsenentzündung benennen^{ix} (Nach).

Fischöle bzw Omega-3-Fettsäuren sind auch eine Option zur Senkung der Triglyzeride, die aber alle bisher in kardiovaskulären Endpunktstudien keine kardiovaskuläre Risikoreduktion gezeigt haben. Diese Studien wurden allerdings alle mit einer Mischung verschiedener Fischöle durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde in der REDUCE-IT Studie mit Icosapent-Ethyl (EPA) eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen^x. Allerdings erhielt die Kontrollgruppe schädliche Fette ("Mineralöl") statt Placebo. Deswegen ist die Aussage der Studie in Frage gestellt - diese kann daher nach Sichtweise der DEGAM keine Therapieempfehlung begründen.

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass es -bis auf die nach Auffassung der DEGAM fragwürdige Evidenz aus der o.g. REDUCE-IT-Studie für EPA-basierte Therapien zur Zeit keinen Behandlungsstandard mit hoher Evidenz bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Triglyzeridwerten $\geq 1,7$ mmol/L gibt.

ⁱ NVL chronische KHK - Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/5-auflage/kapitel-7#k7-2>

ⁱⁱ NVL Diabetes 2 – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage>

ⁱⁱⁱ DEGAM –Leitlinie – hausärztliche kardiovaskuläre Risikoberatung: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024I_Hausa%CC%88rtliche_Risikoberatung_kardivaskula%CC%88re_Praevention_29-08-2018.pdf

^{iv} Parhofer KG, Laufs U: The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 825–32. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825

^v Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes. DDG Praxisempfehlung. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S160-S165.

^{vi} <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=8214> besucht am 16.8.2021

^{vii} <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201504/176h/index.php> besucht am 16.8.2021

^{viii} Masuch A, Petersmann A, Friedrich N, Nauck M: Messqualität von "low density lipoprotein cholesterol". Der Diabetologe 1019; 15: 13-18

^{ix} Badalov et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007;5:648–661 und Wurm et.al.: Pancreatology. 2015 Sep-Oct;15(5):570-572

^x Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglycerdemia. New Engl J Med 2019; 380: 11-22.

Kontaktdaten

[DGK \(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

*wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:*

- *nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung*

oder

- *Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor*

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bei dieser Formulierung der Frage bezieht sich die Anwendung auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos und nicht auf die Senkung der Triglyzeride. Die Triglyzeride $> 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) beziehen sich in diesem Kontext - neben der Statineinnahme- nur auf die adressierte Patienten-Population.

Der Behandlungsstandard zur Lipid-Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter einer Statintherapie und erhöhten Triglyzerid-Werten ist primär die in kardiovaskulären Endpunktstudien evidenzbelegte weitere LDL-Cholesterin-Senkung, z.B. durch Kombination mit weiteren Evidenz-belegten LDL-Cholesterin-senkenden Medikamenten, z.B. Ezetimib oder ggf. PCSK9-Hemmung.

Dies entspricht nationalen wie internationalen Behandlungsempfehlungen oder Leitlinien, wie z.B. der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [1], der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft [2] und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sowie Atherosklerose [3].

Die Versorgungspraxis spiegelt dies nur unzureichend wider. Laut Krankenkassen-Daten (2019) werden ca. 10 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung mit einer Kombination eines Statins mit Ezetimib behandelt.

Welchen Stellenwert haben Fibrate bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol?

Kontaktdaten

[DGK\(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Es gibt bisher keine Evidenz für eine kardioprotektive Wirksamkeit von Fibraten bei Statin-behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Es gibt nur Hypothesen-generierende Hinweise in sekundären Endpunkten, bei denen allerdings der primäre Endpunkt negativ war.

Zu der spezifischen Frage, ob die Hinzugabe eines Fibrats (Fenofibrat) zu einer bereits bestehenden Statintherapie einen kardioprotektiven Mehrwert hat, wurde vom National Institute of Health (NIH) die sogenannte ACCORD-Lipid Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt [4]. Es wurden 5518 Patienten eingeschlossen und der Effekt einer Kombinationsbehandlung (Fibrat + Statin) versus Statin allein über im Mittel 4,7 Jahre auf den primären Endpunkt, d.h. kombinierte Ereignisrate für kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es gab Hypothesen-generierende Hinweise, dass eventuell Patienten mit Triglyzeriden (≥ 204 mg/dL) und gleichzeitig niedrigem HDL-Cholesterin (≤ 34 mg/dL) profitieren könnten. Dies ist aber bisher nicht prospektiv evaluiert.

Daher wird die Kombination mit Fibraten zur weiteren kardiovaskulären Risikoreduktion nicht empfohlen, sondern nur als eine mögliche Option (Evidenzgrad C) formuliert [3]. Daher werden Fibrate in der Versorgungspraxis auch praktisch nicht eingesetzt bzw. bei deutlich weniger als 2 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (Verschreibungsdaten von Krankenkassendaten für das Jahr 2019).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l (bei nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Für eine Differentialtherapie steht allein das kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Vordergrund und die zu ihrer Senkung vorhandene Evidenz aus klinischen Endpunktstudien.

Daher ist die primäre Therapie der Wahl eine Risiko-bezogene Zielwert-orientierte Senkung des LDL-Cholesterins durch Statine und ggf. Kombinationen, z.B. mit Ezetimib und entsprechend des Verordnungsausschlusses des G-BA einer PCSK-9-Hemmung [3].

Kontaktdaten

[DGK\(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Triglyzeride werden primär durch therapeutische Lebensstilmassnahmen gesenkt.

Ausnahme und Indikation für Fibrate sind ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Triglyzeridwerten >10 mmol/L bzw 800mg/dL. Letzteres bezieht sich aber nicht auf eine kardiovaskuläre Risikoreduktion.

Fischöle bzw Omega-3-Fettsäuren sind auch eine Option zur Senkung der Triglyzeride, die aber alle bisher in kardiovaskulären Endpunktstudien keine kardiovaskuläre Risikoreduktion gezeigt haben. Diese Studien wurden allerdings alle mit einer Mischung verschiedener Fischöle durchgeführt. Frage war daher, ob eine Präparation mit einer Mono-Substanz von Eicosa-pentaensäure (EPA) einen kardioprotektiven Effekt haben könnte.

Dies wurde in der sogenannten REDUCE-IT Studie untersucht [5]. In dieser kardiovaskulären Endpunktstudie wurden 8179 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen und im Mittel über 4,9 Jahre auf den primären kombinierten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulären Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Revaskularisation oder instabile Angina untersucht; im sekundären Endpunkt wurde separat der Effekt von EPA auf kardiovaskulären Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall analysiert. In beiden Fällen zeigte sich ein hoch-signifikanter Effekt. Die relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt war 25%, mit einer absoluten Risikoreduktion von 4,8% (17,2% versus 22,0%). Die Reduktion des sekundären Endpunktes war relativ 26% und absolut 3,6% (11,2% versus 14,8%). Dies entspricht einer Number-Needed-to-Treat (NNT) von nur 21 bzw. 28 über die Studienzeit für den primären und sekundären Endpunkt.

Auf Grund dieser eindeutig positiven Ergebnisse, die im Januar 2019 publiziert wurden [5], wurde die entsprechende Behandlung mit Icosapent-Ethyl (EPA) in der Studienmedikation von 2x2g/Tag auch bereits 2019 in die gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sowie Atherosklerose (EAS) übernommen [3].

Die konkrete Empfehlung zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit Hypertriglyzeridämie bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko werden hier zitiert (kursive Schrift aus Seite 38 in [3]):

- *In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5 - 5.6 mmol/L (135 - 499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) should be considered in combination with a statin. Recommendation Class IIa, Class B*

Kontaktdaten

[DGK \(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass es -bis auf die Evidenz aus der o.a. REDUCE-IT-Studie mit EPA- zur Zeit keinen „Behandlungsstandard mit hoher Evidenz bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Triglyceridwerten $\geq 1,7$ mmol/L gibt.

Literatur:

1. Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes. DDG Praxisempfehlung. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S160-S165.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2021; 44 (Suppl 1): S125-150.
3. 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 2019; 41: 111-181.
4. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. New Engl J Med 2019; 362: 1563-74.
5. Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. New Engl J Med 2019; 380: 11-22.