

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Icosapent-Ethyl (Vazkepa<sup>®</sup>)*

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	22
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	24
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	46
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	53
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	21
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	53
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54

## Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene.....	25
Tabelle 1-B: Positive und negative Wirkungen von Icosapent-Ethyl +SoC im Vergleich zu Placebo + SoC .....	41
Tabelle 1-C: Empfehlungen für die Behandlung von Hypertriglyceridämien (Mach et al. 2020).....	50

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kontinuum kardiovaskulärer Erkrankungen nach Dzau et al. 2006 .....	48

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
KVK	kardiovaskuläre Erkrankung
l	Liter
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
mg	Milligramm
mmol	Millimol
PZN	Pharmazentralnummer
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PT	Bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäure n-3
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SCORE	Systematic-Coronary-Risk-Evaluation
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SoC	Therapiestandard
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TG	Triglycerid
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Als örtlicher Vertreter: Amarin Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Maximilianstraße 54, 80538 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>88 Harcourt Street, Dublin 2, D02DK18, Ireland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Icosapent-Ethyl
<b>Handelsname:</b>	Vazkepa®
<b>ATC-Code:</b>	C10AX06
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	26181
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16924858
<b>ICD-10-GM-Code</b>	Nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung: E12.5 (Diabetes Mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung: Mit peripheren vaskulären Komplikationen), I20 (Angina Pectoris), I21.- (Akuter Myokardinfarkt), I22.- (Rezidivierender Myokardinfarkt), I24.1 (Postmyokardinfarkt-Syndrom), I25.0 (Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben), I25.1 (Atherosklerotische Herzkrankheit), I25.2 (Alter (verheilte) Myokardinfarkt), I25.6 (Stumme Myokardischämie), I25.8 (Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit), I25.9 (Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet), I63.- (Hirnininfarkt), I64 (Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet), I65.- (Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirnininfarkt), I66.- (Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirnininfarkt), I67.9 (Zerebrovaskuläre Krankheit, nicht näher bezeichnet), I69.3 (Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit), I69.4 (Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet), I70.2 (Atherosklerose der Extremitätenarterien), I70.8 (Atherosklerose sonstiger Arterien), I70.9 (Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose), I73.9 (Periphere

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet), I79.2 (Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)</p> <p>Diabetes (E10, E11, E12) und mindestens ein weiterer Risikofaktor; Risikofaktoren z.B. codiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rauchen: F17.- (Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak)</li> <li>• Bluthochdruck: I10.- (Essentielle (primäre) Hypertonie), I11.- (Hypertensive Herzkrankheit), I12.- (Hypertensive Nierenkrankheit), I13.- (Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit), I15.- (Sekundäre Hypertonie)</li> <li>• Dyslipidämie: E78.0 (Reine Hypercholesterinämie), E78.1 (Reine Hypertriglyzeridämie), E78.2 (Gemischte Hyperlipidämie), E78.3 (Hyperchylomikronämie), E78.4 (Sonstige Hyperlipidämien), E78.5 (Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet), E78.8 (Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels), E78.9 (Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet)</li> <li>• Microalbuminurie und Macroalbuminurie: R80 (Isolierte Proteinurie)</li> <li>• Nierenfunktionsstörung: N18.3 (Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3)</li> <li>• Retinopathie: H35.0 (Retinopathien des Augenhintergrundes und Veränderungen der Netzhautgefäße), H35.2 (Sonstige proliferative Retinopathie), H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles), H35.4 (Periphere Netzhautdegeneration), H35.5 (Hereditäre Netzhautdystrophie), H35.6 (Netzhautblutung), H35.7 (Abhebung von Netzhautschichten), H35.8 (Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut), H35.9 (Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet), H36.0 Retinopathia diabetica), H36.8 (Sonstige Affektionen der Netzhaut bei anderenorts klassifizierten Krankheiten), E12.3 Diabetes Mellitus in Verbindung mit</li> </ul>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Fehl- oder Mangelernährung: Mit Augenkomplikationen)
<b>Alpha-ID</b>	<p><b>Zu E12.5:</b> –</p> <p><b>Zu I20:</b> I68371, I26787, I26788, I26789, I26790, I26785, I95195, I26783, I26786, I26791, I67343, I26784, I80880, I26794, I26793, I26795, I80849, I80823, I75322, I26332, I26331, I26792, I26796, I26797, I119202, I67339, I9942, I26800, I9943, I31814, I27302, I26798, I116817, I26799, I109641, I27301, I15994, I16003, I15997, I16002, I67338, I15995, I15996, I15998, I16000, I16001, I15999, I109368</p> <p><b>Zu I21:</b> I26808, I26804, I26805, I26806, I26807, I21566, I111603, I21567, I26814, I26813, I110466, I26815, I26810, I26811, I26812, I26809, I18193, I4930, I4937, I4928, I4929, I4931, I4932, I4933, I4934, I4935, I4936, I10921, I4938, I85541, I77762, I26816, I73789, I26817, I95196, I112038, I26818, I109556, I112039, I26803, I26801, I97386, I26802, I67385, I67384, I67432, I69919, I67433, I97191, I97170, I79942, I69986, I119852, I11780, I18696, I18699, I18701, I18700, I18704, I73791, I79913, I69984, I73259, I79910, I18698, I110573, I10392, I110574, I91164, I73743, I73599, I97617, I26634, I97560, I80022, I11781, I71409, I111296, I111297, I26635, I91429, I79912, I67337, I18705, I18697, I73565, I18702, I18703, I109342, I117915, I90706, I21572, I109343</p> <p><b>Zu I22:</b> I26821, I26822, I26823, I26825, I26824, I26830, I26826, I26827, I26828, I26829, I26836, I26840, I26831, I26832, I26839, I26833, I26834, I26835, I26837, I26838, I85542, I110866, I26819, I26820, I86168</p> <p><b>Zu I24.1:</b> I26335, I26334</p> <p><b>Zu I25.0:</b> I110335, I26857, I95812</p> <p><b>Zu I25.1:</b> I98163, I85206, I86822, I17066, I118214, I86823, I110333, I86824, I97490, I97491, I86825, I86826, I109928, I109524, I110168, I95755, I75449, I95791, I67386, I89771, I2523, I110279, I26862, I26855, I26860, I67334, I26865, I26861, I26858, I67336, I80765, I67335, I26864, I111308, I31170, I31171, I26863, I107685, I75609, I77453, I74500, I2519, I17065, I93598, I75215, I75323, I2520, I111299, I95904, I86169, I15961, I15960, I15965, I111309, I111298, I86170, I17064,</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I2522, I111481, I17067, I2517, I67387, I67388, I2521, I95756, I2518</p> <p><b>Zu I25.2:</b> I86827, I86828, I86829, I26871, I110167, I26872, I26873, I26868, I26870, I116812, I19346, I18197, I18198, I77753, I19347, I19345, I77752, I110867, I26869, I97983, I111181, I26867, I26866</p> <p><b>Zu I25.6:</b> I26875</p> <p><b>Zu I25.8:</b> I26876, I96428, I95858, I64054, I69343, I75463, I10036, I17068, I90643, I95857</p> <p><b>Zu I25.9:</b> I26854, I74367, I26856, I26852, I109384, I74368, I26851, I26853, I15967, I26782, I110996, I26781, I110868, I74294, I111302, I80464, I15972, I15971, I26780, I25611</p> <p><b>Zu I63:</b> I108495, I108496, I108498, I108500, I101054, I101053, I101079, I117599, I27073, I109412, I90507, I78443, I81710, I90508, I108457, I108458, I108460, I108462, I101076, I101056, I101055, I117600, I27074, I109413, I108465, I108466, I108470, I108474, I108475, I108479, I108481, I108482, I108486, I108493, I108503, I108504, I108508, I108512, I86175, I86259, I86260, I86177, I86178, I86179, I86176, I86261, I86262, I117602, I86264, I100941, I101004, I100942, I117601, I86263, I100464, I108497, I117374, I117372, I117375, I108499, I108501, I108502, I101080, I117376, I117373, I117377, I101081, I27075, I101082, I109414, I27076, I90510, I70861, I72727, I77295, I78573, I80023, I67447, I90511, I70857, I72726, I77296, I78574, I80024, I108454, I95180, I95181, I95182, I95183, I108459, I117380, I117378, I117382, I108461, I108463, I108464, I101077, I117381, I117379, I117383, I101078, I27077, I101129, I109415, I111492, I108467, I108468, I108469, I108471, I108476, I108477, I108478, I108480, I108483, I108484, I108485, I108487, I108488, I108489, I108490, I108491, I108492, I108494, I108505, I108506, I108507, I108509, I108510, I108511, I108513, I108514, I86265, I86266, I86267, I86268, I86180, I86181, I86182, I86183, I86269, I86270, I86271, I86272, I86184, I86185, I86273, I86274, I86275, I86276, I101132, I101131, I101130, I101007, I101008, I86277, I86278, I94552, I110053, I110050, I110051, I110644, I110052, I29249, I126705, I29247, I29248, I70860, I108472,</p>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I108473, I86279, I27078, I109416, I82872, I29250, I25734, I110469, I110468, I111452, I111608, I111454, I108456, I111681, I17436, I29251, I119151, I108516, I26227, I26226, I119194, I127975, I111592, I29252, I111311, I111682, I27122, I27121, I111591, I28146, I28141, I111050, I111451, I73744, I73781, I17437, I111638, I111322, I111335, I111334, I110577, I110645</p> <p><b>Zu I64:</b> I25735, I25736, I25732, I78202, I25738, I25739, I110496, I110487, I110495, I110196, I110055, I110171, I25725, I110056, I110016, I110054, I25737, I110470, I67449, I67450, I68171, I67452, I108527, I25727, I25731, I25726, I24888, I67453, I80394, I67454, I32457, I111051, I111067, I111066, I25729, I25733, I25730, I74925, I25728</p> <p><b>Zu I65:</b> I90495, I27320, I86244, I86190, I86245, I27080, I93601, I27329, I94241, I27079, I27081, I27328, I90496, I27326, I27319, I86247, I86246, I86248, I27083, I93602, I27327, I94242, I27082, I116293, I27321, I26409, I24639, I27330, I86249, I86191, I86192, I24638, I24640, I93603, I27331, I81256, I81255, I94243, I27084, I111453, I27085, I109515, I100920, I100921, I101134, I101064, I100943, I100944, I27086, I101005, I101133, I101065, I101006, I27087, I91210, I91207, I93788, I93741, I94244, I94260, I94250, I94553, I94554, I70123, I96580, I70003, I96581, I93604, I80095, I94261, I27088, I86280, I109516, I93669, I80136, I94262, I86281</p> <p><b>Zu I66:</b> I27322, I86282, I86193, I86283, I86194, I27332, I100945, I82873, I27323, I86250, I86195, I86251, I86196, I27333, I100946, I82874, I27324, I86252, I86197, I86284, I86198, I27334, I100947, I82875, I27325, I86285, I86199, I86286, I86200, I27335, I94555, I94263, I81918, I21603, I83594, I101342, I101341, I101597, I101598, I81262, I91212, I91211, I91178, I91180, I70036, I70035, I82803, I93742, I93743, I93744, I93745, I93746, I94249, I94264, I94265, I94266, I94556, I94557, I94558, I97401, I83039, I81711, I83636, I81129, I119836, I94630, I14165, I28683, I27041, I72037, I14163, I28684, I14162, I14166, I28682, I69617, I80005, I69616, I79916, I95763, I95985, I109646, I95986, I27090, I114295, I28685, I14164, I94267, I69498, I27044, I27089, I111323, I96055, I82996</p>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p><b>Zu I67.9:</b> I67462, I95794, I92857, I92812, I27039, I27043, I27040, I95793, I27045, I27042, I27046, I111314, I27047, I80395, I111226, I115565, I92813, I100627, I99588, I68991, I78107, I81439, I81805, I18246, I78575, I78563, I84734, I81827, I28149, I93670, I93671, I83601, I81849, I81133</p> <p><b>Zu I69.3:</b> I108515, I27111</p> <p><b>Zu I69.4:</b> I110436, I110437, I110524, I110195, I71849, I27112</p> <p><b>Zu I70.2:</b> I117945, I117475, I117479, I117474, I117478, I117156, I109982, I98169, I117157, I98170, I117476, I109091, I116502, I72052, I27119, I117477, I117533, I117532, I27123, I117159, I117963, I117964, I71977, I110249, I98171, I116503, I27391, I27374, I27382, I27381, I27375, I27383, I110494, I110019, I110191, I90509, I67093, I90514, I110192, I27120, I110493, I110286, I110250, I110285, I27118, I27380, I27386, I27384, I27385, I27387, I120148, I26590, I26597, I27378, I89951, I89950, I67092, I66358, I67090, I68993, I27124, I81955, I86625, I111713, I111712, I27379, I110421, I111625, I80826, I111346</p> <p><b>Zu I70.8:</b> I110474, I107689, I18480, I90498, I67091, I73363, I86289, I11790, I27125, I11788, I108212, I73365, I11789, I11791</p> <p><b>Zu I70.9:</b> I15871, I64532, I26576, I110062, I110061, I15864, I86202, I86203, I67094, I15867, I107680, I15865, I15860, I15862, I16315, I16314, I20004, I15863, I110060, I15869, I86290, I15880, I75216, I86204, I20437, I69450, I31173, I64533, I86291, I15879, I15868, I15874, I20438, I15875, I108592, I15866, I15881, I107681, I15870, I111075, I26575, I26579, I26578, I26577, I69449, I64536, I111095, I111593, I108593, I15861, I15877, I64537, I15876, I86205, I15873, I15872</p> <p><b>Zu I73.9:</b> I16170, I75451, I74463, I27388, I27393, I26594, I27390, I80792, I31832, I110225, I81988, I26580, I27377, I26593, I26598, I27376, I26595, I26596, I69943, I26581, I16171, I74168, I26582, I75957, I67060, I27389, I27392, I26588, I26584, I95430, I26586, I26587, I26585, I11039, I24137, I67470, I67471, I26599, I80767, I31835, I69618, I26591, I75883, I81156, I80768, I79437, I11038, I75850, I81128, I78633</p>
--	--

	<p><b>Zu I79.2: –</b></p> <p><b>Zu E10, E11, E12:</b> I99051, I99052, I99053, I99186, I99054, I99056, I99058, I2074, I98993, I99171, I99187, I99188, I99189, I99059, I97989, I98994, I99172, I99193, I99194, I99068, I99069, I99070, I99071, I99072, I99073, I99074, I2078, I98995, I99075, I99197, I98996, I116750, I99198, I99199, I108221, I99200, I99083, I99084, I99085, I98997, I98998, I98999, I99202, I99203, I99086, I2081, I99087, I99000, I99211, I99212, I99213, I99092, I99093, I99094, I2087, I99002, I99001, I99214, I99095, I99219, I99220, I99100, I99099, I99102, I99103, I99104, I99221, I99222, I99223, I99105, I99106, I99101, I2090, I99003, I99004, I99231, I99237, I99232, I99125, I99137, I99138, I99114, I99229, I99230, I99115, I99116, I109448, I99117, I99139, I99134, I99057, I99122, I2093, I2094, I99005, I99123, I111701, I99049, I115659, I99128, I69653, I99173, I99180, I99158, I99159, I116677, I99126, I99174, I99045, I99046, I99007, I27879, I69652, I27877, I95901, I95902, I27873, I2096, I27880, I99044, I99006, I129871, I120115, I99060, I99061, I99062, I99190, I99063, I99008, I99067, I99066, I2101, I99010, I99009, I99175, I99240, I99192, I99191, I99011, I97996, I99012, I99013, I111702, I99195, I99196, I99076, I99077, I99078, I99079, I99014, I99081, I99082, I2109, I99016, I99015, I99017, I99080, I129442, I129440, I99204, I99019, I99208, I99205, I99206, I108222, I99207, I99088, I99089, I99090, I99020, I99021, I99022, I99209, I99210, I99024, I2114, I99023, I99091, I99018, I99215, I99216, I99217, I110901, I99096, I99097, I99025, I2122, I99028, I99026, I99027, I99218, I99293, I99098, I110903, I99224, I99225, I111717, I99108, I99107, I99113, I99029, I2127, I99032, I99030, I99109, I99110, I99111, I99226, I99227, I99228, I99112, I99031, I99235, I99238, I99236, I99129, I99135, I99127, I99121, I99233, I99234, I99119, I99120, I109449, I99118, I99055, I99064, I99065, I99033, I2132, I31374, I99035, I111711, I111715, I99124, I99034, I111710, I99050, I115660, I111707, I99131, I111703, I27887, I69655, I99176, I99181, I99156, I99157, I99036, I99037, I99130, I99047, I99038, I99039, I99042, I69656, I2143, I27881, I69657, I99177, I31390, I27883, I69659, I99041, I99040,</p>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I99048, I99132, I99133, I99043, I31392, I119461, I119462</p> <p><b>Zu F17:</b> I2681, I108002, I2682, I108001, I2684, I2687, I19558, I2686, I19559, I2683, I76620, I2685, I2688, I19560, I2689, I2690, I2693, I2691, I2692, I70761, I2694</p> <p><b>Zu I10:</b> I26740, I98156, I26736, I86821, I65489, I26742, I16710, I110165, I109637, I16701, I129869, I16704, I16694, I110995, I26745, I110994, I16709, I16691, I109639, I16703, I16690, I16705, I16706, I16707, I129870, I16716, I16698, I16693, I65488, I16708, I16695, I16692, I16697, I109636, I26746, I26738, I26744, I109638, I26737, I16696, I110242, I26739, I109640, I26743</p> <p><b>Zu I12:</b> I86115, I110172, I85605, I115697, I95310, I26767, I26768, I101635, I26766, I82115, I100940, I85606, I85607, I85540, I86116, I100938, I100231, I98164, I80536, I80535, I77737, I65141, I67058, I96756, I19263, I65143, I22151, I19270, I19285, I86117, I64801, I115696, I19271, I64808, I26765, I117041, I26764, I26769, I30951, I16723, I94958, I86118, I19284, I19286, I19283, I19264, I19265, I69160, I19262, I95348, I92810, I22150, I98165</p> <p><b>Zu I13:</b> I26774, I100182, I101636, I101256, I101594, I26776, I100232, I100939, I100305, I101595, I26778, I101301, I95422, I67841, I101574, I75083, I74880, I94548, I101637, I101220, I95423, I101596, I26771, I26773, I75818, I69114, I26777, I89809, I69159, I26772, I80764, I117984, I26770, I26775, I94797, I95811, I93131, I92811, I80438</p> <p><b>Zu I15:</b> I100307, I26779, I100306, I98157, I130265, I86749, I94914, I119398, I86750, I86724, I20759, I119397, I120107, I130187, I129992, I129610, I129611, I129612, I129613, I129614, I86723, I16105, I16104, I4927, I100309, I94823, I98166, I16726, I16724, I16725, I16727</p> <p><b>Zu E78.0:</b> I14215, I64535, I64592, I64602, I2444, I31662, I64599, I128024, I64598, I2443, I24558, I2437, I14214, I119936, I83290, I2438, I24556,</p>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I24559, I24557, I66278, I2440, I66279, I118687, I64600, I64609, I2439, I118688, I14216, I118250</p> <p><b>Zu E78.1:</b> I72992, I72993, I31663, I72994, I31664, I72995, I2446, I2447, I2448, I66338, I10811, I24821, I10810, I2445, I66337</p> <p><b>Zu E78.2:</b> I9954, I64891, I9955, I76289, I118842, I72941, I118991, I9956, I2449, I118844, I119106, I84358, I72953, I2453, I2457, I2456, I2455, I2451, I2452, I118843, I84359, I2458, I83293, I83259, I2450, I83292, I2454</p> <p><b>Zu E78.3:</b> I75185, I14220, I64616, I128025, I14218, I84326, I14217, I72997, I14223, I14222, I14221, I115532, I84356, I115533, I84357, I118529, I64614, I72912</p> <p><b>Zu E78.4:</b> I119125, I119001, I2460, I118840, I2459, I72998, I124914</p> <p><b>Zu E78.5:</b> I16609, I16608, I16610, I16606, I83260, I18336, I18803, I18804, I31666, I18819, I31665, I116759, I16607</p> <p><b>Zu E78.8:</b> I18809, I31668, I16611, I128026, I18808, I119980, I120033, I31671, I75933, I120032, I2461, I31670</p> <p><b>Zu E78.9:</b> I18816, I93341, I93343, I94846, I18818, I18817, I2462</p> <p><b>Zu R80:</b> I64387, I25177, I25178, I32341, I9944, I64388, I21793, I70243, I21794, I17596, I25179, I21791, I21792, I64389, I21796</p> <p><b>Zu N18.3:</b> I86870, I115953, I116288</p> <p><b>Zu H35.0:</b> I67383, I119720, I11408, I81705, I4360, I130251, I75193, I81706, I69907, I10598, I108183, I11409, I127809, I130250, I25608, I4363, I4364, I4362, I4366, I108794, I92808, I11411, I11412, I108237, I119811, I128969, I4367, I117431, I116948, I15191, I108799, I11407, I4355, I11333, I11410, I116949, I10597, I108200, I85428, I11334, I85429, I10766, I116947, I85346, I82249, I70538, I10596, I10767, I108795, I4357, I4358, I65483, I15190, I15189, I80865, I92809, I80864, I83717, I4361, I4359, I108239, I94239</p> <p><b>Zu H35.2:</b> I125478, I11413, I11048</p> <p><b>Zu H35.3:</b> I129318, I129320, I4392, I4386, I4373, I89807, I85430, I4393, I4375, I129316, I4381, I129314, I4387, I85431, I4369, I4388, I4391,</p>
--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I9869, I9870, I64434, I64436, I64435, I64437, I129456, I4370, I11224, I9871, I4374, I4384, I4372, I11730, I11731, I11732, I128957, I128958, I4376, I129304, I4389, I4377, I129452, I108201, I4379, I4371, I4385, I129454, I125586, I129458, I130571, I130572, I111696, I4378, I4380, I89806, I89908</p> <p><b>Zu H35.4:</b> I11337, I4397, I4398, I4399, I4396, I11341, I11342, I108190, I69829, I11336, I11339, I11338, I69830, I28264, I28265, I11340, I69831, I4394, I108192, I11344, I11343, I108193, I4395, I108224, I11345, I69828, I28266, I108191</p> <p><b>Zu H35.5:</b> I129118, I128882, I4402, I127893, I128914, I75558, I81432, I129198, I129006, I81914, I85432, I85414, I129200, I128822, I130644, I4400, I128850, I128851, I4515, I4417, I89911, I89947, I4405, I89818, I108195, I4401, I66653, I89910, I89948, I73366, I4412, I128881, I31789, I4403, I28267, I128830, I128723, I129119, I11406, I108208, I85415, I89909, I108196, I4404, I108182, I128824, I125101, I129120, I4410, I28269, I11404, I11405, I4408, I4409, I128849, I129068, I129201, I4411, I96186, I4413, I117519, I4416, I69439, I28268, I4414, I66652, I4406, I108197, I28270, I85413, I108198, I69883, I4407, I108199, I119721, I4511, I4415, I128968, I128825</p> <p><b>Zu H35.6:</b> I107761, I107804, I107807, I91912, I72271, I72196, I115561, I108185, I20480, I20474, I20478, I20481, I20479, I20475, I107896, I72197, I20473, I108213, I107913, I72195, I20476, I108186, I107534, I72194, I20477</p> <p><b>Zu H35.7:</b> I4423, I85416, I4418, I108172, I90105, I108209, I4424, I4426, I4422, I4419, I108171, I108775, I108240, I4420, I4421, I31790, I73468</p> <p><b>Zu H35.8:</b> I68881, I10549, I4428, I10546, I20485, I20486, I108207, I10547, I32552, I129007, I69220, I4429, I68863, I4430, I4427, I20484, I80885, I83397, I10548, I128467</p> <p><b>Zu H35.9:</b> I24834, I24833, I23774, I11118, I75747, I23775, I23776, I108776, I108777, I75776, I108780, I80348, I108219</p> <p><b>Zu H36.0:</b> –</p> <p><b>Zu H36.8:</b> –</p> <p><b>Zu E12.3:</b> –</p>
--	---

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Vazkepa<sup>®</sup> wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (<math>\geq 150</math> mg/dl [<math>\geq 1,7</math> mmol/l]) sowie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder</li> <li>• Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.</li> </ul> <p>Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1.</p>	26.03.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12.11.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß Abschnitt 8 (1) AM-NutzenV (Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter der Vorgangsnummer 2020-B-243 statt. Das Beratungsgespräch fand vor der endgültigen Zulassung von Icosapent-Ethyl durch die Europäische Kommission am 26.03.2021 statt. Infolge dieser Beratung legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl fest:

Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fibrate sind im spezifischen Zulassungskontext nicht sachgerecht und stellen in Kombination mit Statinen keine geeignete Versorgungsoption dar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Fibrate sind damit als Vergleichstherapie für Icosapent-Ethyl nicht geeignet.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) und mit hohem kardiovaskulärem Risiko sowie einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und zusätzlichen Risikofaktoren basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) mit einem direkten Vergleich von Icosapent-Ethyl + Therapiestandard (SoC) und Placebo + SoC. Für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) bildet die Versorgung der Patienten in der REDUCE-IT-Studie den Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext ab und entspricht damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den direkten Vergleich standen die folgenden patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulärer Tod
- Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)
- Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall
- Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall
- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- Nicht-tödlicher Schlaganfall
- Koronarrevaskularisation
- Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte
- Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderten
- Herzstillstand
- Alle unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT)
- UE von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,87 [0,74; 1,02]	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskulärer Tod	HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Mortalität und Morbidität</b>		
Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevasku-	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
larisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)		
Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,77 [0,69; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Koronarrevaskularisation	HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte	HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung $\geq$ 24 Stunden erforderten	HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]	Kein Zusatznutzen belegt
Herzstillstand	HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
Alle UE	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]	Kein Zusatznutzen belegt
Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE	RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]	Kein Zusatznutzen belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Bandscheibenprotrusion	RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Obstipation	RR [95 %-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Aufstoßen	RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Ödem peripher	RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Gicht	RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Vitamin-D-Mangel	RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	RR [95 %-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Vorhofflimmern	RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Muskelzerrung	RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Hautabschürfung	RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Ausschlag	RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Dermatitis	RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	RR [95 %-KI]: 1,352 [1,005; 1,818]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Muskelspasmen	RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Diarrhö	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Hyperkaliämie	RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht	RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Anämie	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI): Andere Blutungen	RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache	RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern	RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.		

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 274 (6,7 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 310 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC unabhängig von der Ursache. Das Risiko der Gesamtmortalität war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 13 % numerisch geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,74; 1,02]) (Tabelle 1-A).

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

### Kardiovaskulärer Tod

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 174 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 213 (5,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Das Risiko des kardiovaskulären Tods war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

um 20 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod.

**Mortalität und Morbidität*****Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

Die Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) schließt sowohl tödliche als auch nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ähnlichen Schweregrads ein. Außerdem werden alle Bestandteile des kombinierten Endpunkts getrennt betrachtet.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 705 (17,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 901 (22,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 25 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den kombinierten Endpunkt klinische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris).

***Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

Die Kombination kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall schließt kardiovaskulären Tod sowie nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall ein und somit Ereignisse ähnlichen Schweregrads. Außerdem werden alle Bestandteile des kombinierten Endpunkts getrennt betrachtet.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 459 (11,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 606 (14,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombi-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 26 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall.

***Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

Die Kombination kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt schließt kardiovaskulären Tod und nicht-tödlichen Myokardinfarkt ein und somit Ereignisse ähnlichen Schweregrads. Außerdem werden alle Bestandteile des kombinierten Endpunkts getrennt betrachtet.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 392 (9,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 507 (12,4 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 25 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

***Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

Die Kombination Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall schließt alle tödlichen Ereignisse sowie nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall ein und somit Ereignisse ähnlichen Schweregrads. Außerdem werden alle Bestandteile des kombinierten Endpunkts getrennt betrachtet.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 549 (13,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 690 (16,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 23 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,69; 0,86]) (Tabelle 1-A).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall.

**Morbidität*****Nicht-tödlicher Myokardinfarkt***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 237 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 332 (8,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 30 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

***Nicht-tödlicher Schlaganfall***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 85 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 118 (2,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Schlaganfall auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Schlaganfalls war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 29 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall.

***Koronarrevaskularisation***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 544 (13,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Koronarrevaskularisation auf. Das Risiko einer Koronarrevaskularisation war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 34 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]) (Tabelle 1-A).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt Koronarrevaskularisation.

***Instabile Angina pectoris (deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 108 (2,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 157 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine instabile Angina pectoris auf. Das Risiko einer instabilen Angina pectoris war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 32 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt instabile Angina pectoris.

***Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderten***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 188 (4,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 154 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, auf. Das Risiko einer Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]) (Tabelle 1-A).

Für den Endpunkt Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderten, wird der Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV nicht nachgewiesen.

***Herzstillstand***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 22 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein Herzstillstand auf. Das Risiko eines Herzstillstands war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 48 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]) (Tabelle 1-A).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt Herzstillstand.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Vermeidung von Nebenwirkungen vor.

***Alle UE***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 3.343 (81,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 3.326 (81,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]) (Tabelle 1-A).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschter Ereignisse konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

***Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 815 (19,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 830 (20,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres, lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]) (Tabelle 1-A).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher unerwünschter Ereignisse konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

***SUE***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.252 (30,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.254 (30,7 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]) (Tabelle 1-A).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

***UE, die zum Behandlungsabbruch führten***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 321 (7,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 335 (8,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf, zum Behandlungsabbruch führt. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt, unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]) (Tabelle 1-A).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, Ereignisse konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

***UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen***

*PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 176 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 130 (3,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems.

*PT: Bandscheibenprotrusion*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 57 (1,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 36 (0,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Bandscheibenprotrusion auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Bandscheibenprotrusion war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Bandscheibenprotrusion.

*PT: Obstipation*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 221 (5,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 149 (3,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Obstipation auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Obstipation war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Obstipation .

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT: Aufstoßen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 43 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 20 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Aufstoßen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Aufstoßen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Aufstoßen.

*PT: Peripheres Ödem*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 267 (6,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 203 (5,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT peripheres Ödem auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT peripheres Ödem war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT peripheres Ödem.

*PT: Gicht*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 171 (4,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 127 (3,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Gicht auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Gicht war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Gicht.

*PT: Vitamin-D-Mangel*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 94 (2,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 67 (1,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vitamin-D-Mangel auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vitamin-D-Mangel war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vitamin-D-Mangel.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 61 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 31 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt.

*PT: Vorhofflimmern*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 215 (5,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 159 (3,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vorhofflimmern auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vorhofflimmern war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vorhofflimmern.

*PT: Muskelzerrung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 62 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 39 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelzerrung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelzerrung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelzerrung.

*PT: Hautabschürfung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 44 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 26 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hautabschürfung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hautabschürfung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hautabschürfung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT: Ausschlag*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 116 (2,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 83 (2,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Ausschlag auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Ausschlag war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Ausschlag.

*PT: Dermatitis*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 25 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Dermatitis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Dermatitis war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Dermatitis.

*PT: Muskelspasmen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 101 (2,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 136 (3,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelspasmen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelspasmen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelspasmen.

*SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.350 (33,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.437 (35,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT: Diarrhö*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 367 (9,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 453 (11,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diarrhö auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Diarrhö war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diarrhö.

*PT: Hyperkaliämie*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 32 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 55 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hyperkaliämie war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie.

*PT: Erhöhtes Low-Density-Lipoprotein*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 59 (1,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 89 (2,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhtes Low-Density-Lipoprotein auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT erhöhtes Low-Density-Lipoprotein war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhtes Low-Density-Lipoprotein.

*PT: Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 54 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 79 (1,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*PT: Anämie*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 191 (4,7 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 236 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Anämie auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Anämie war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis mit dem PT Anämie.

***UE von besonderem Interesse (UESI) mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen****Alle UESI: Andere Blutungen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 312 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI andere Blutungen auf. Das Risiko eines UESI andere Blutungen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt UESI andere Blutungen.

*Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 482 (11,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 404 (9,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI Blutungen jedweder Ursache auf. Das Risiko eines UESI Blutungen jedweder Ursache war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt UESI Blutungen jedweder Ursache.

*Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 236 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 183 (4,5 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI Vorhofflimmern/-flattern auf. Das Risiko eines UESI Vorhofflimmern/-flattern war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]) (Tabelle 1-A).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt UESI Vorhofflimmern/-flattern.

*Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 127 (3,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 84 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, auf. Das Risiko eines UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte.

*Alle schweren UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 32 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 13 (0,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, auf. Das Risiko eines schweren UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]) (Tabelle 1-A).

Zusammenfassend ergibt dies gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich von Icosapent-Ethyl + SoC für den Endpunkt schweres UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert:

Tabelle 1-B: Positive und negative Wirkungen von Icosapent-Ethyl + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
<b>Mortalität</b>	<u>Kardiovaskulärer Tod</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	–
<b>Mortalität und schwere oder schwerwiegende Symptome</b>	<u>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <u>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	–

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
	<u>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <u>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
<b>Schwere oder schwerwiegende Symptome</b>	<u>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Nicht-tödlicher Schlaganfall</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Koronarrevaskularisation</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Instabile Angina pectoris</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Herzstillstand</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	–
<b>Schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen</b>	–	<u>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erfordert</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erforderte</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
<b>Nicht-schwere Nebenwirkungen</b>	<u>PT: Muskelspasmen</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Diarrhö</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Hyperkaliämie</u>	<u>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Bandscheibenprotrusion</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Obstipation</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Aufstoßen</u>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Anämie</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p>	<p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Ödem peripher</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Gicht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Vitamin-D-Mangel</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Vorhofflimmern</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Muskelzerrung</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Hautabschürfung</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Ausschlag</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Dermatitis</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Andere Blutungen</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p>

In der Gesamtschau ergeben sich zehn positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität von Icosapent-Ethyl + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine Vorteile und zwei Nachteile von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC, für nicht-schwere

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen sieben Vorteile und 16 Nachteile von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC (Tabelle 1-B).

Für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei den kombinierten Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris), Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall, Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auch die statistisch signifikanten Vorteile für die Morbiditätsendpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall Koronarrevaskularisation, instabile Angina pectoris und Herzstillstand mit jeweils einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen stützen den erheblichen Vorteil von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC.

In zusätzlichen Analysen wurde gezeigt, dass Icosapent-Ethyl nicht nur wie beschrieben das erste Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert, sondern auch das Auftreten von Folgeereignissen vermieden wird. In der REDUCE-IT Studie wurde gezeigt, dass für den primären Endpunkt Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris), 1.606 (55,2%) erste Ereignisse und 1.303 (44,8%) nachfolgende Ereignisse aufgetreten sind (davon 762 zweite Ereignisse, 272 dritte Ereignisse und 269 vierte oder weitere Ereignisse). Damit reduziert Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo die Gesamtereignisse des primären Endpunkts um 30 % (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,62; 0,78]). Vergleichbares gilt auch für die Einzelkomponenten und den wichtigen sekundären Endpunkt Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall, für den gegenüber Placebo die Gesamtereignisse um 28 % gesenkt werden (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,72 [0,63; 0,82]).

Hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Icosapent-Ethyl + SoC bezüglich aller unerwünschten Ereignisse UE, SUE, schwerer UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, keinen Unterschied gegenüber Placebo + SoC. Bezüglich einzelner unerwünschter Ereignisse zeigen sich in der Zusatztherapie mehr Nachteile von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC.

**Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung des Nutzen- und Risikoprofils ein erheblicher Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Dieser begründet sich in erheblichen und beträchtlichen Vorteilen in der Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil.**

Icosapent-Ethyl ist somit eine neue Therapieoption bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und

---

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*

mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Icosapent-Ethyl deckt in erheblichem Ausmaß den therapeutischen Bedarf und schließt die patientenrelevante Therapielücke an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei akzeptabler Verträglichkeit das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in hohem Maß senkt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Icosapent-Ethyl wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Die Zielpopulation für Icosapent-Ethyl wird daher entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben als mit Statinen behandelte erwachsene Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten TG-Werten (150 – 499 mg/dl). Diese Patienten werden nachfolgend charakterisiert.

Auf Grundlage ihrer jeweiligen Fachinformationen werden Statine zur Behandlung von Patienten mit Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie oder gemischte Hyperlipidämie) und – in einigen Fällen – zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen angewendet. Je nach Art der Statine werden sie für die Primär- und / oder Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen angewendet oder weisen keine spezifische Indikation für die Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen auf.

Die aktuelle Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC)/ European Atherosclerosis Society (EAS)-Leitlinie für das Management von Dyslipidämien zur Senkung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen empfiehlt die Bewertung des Gesamtrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen mit Hilfe von Instrumenten wie dem Systematic-Coronary-Risk-Evaluation-(SCORE-) System. Bei Patienten mit einer dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, sehr hohen individuellen Risikofaktoren oder chronischer Nierenerkrankung kann jedoch auf die Verwendung von Risikobewertungsinstrumenten verzichtet werden, da sie generell ein sehr hohes oder hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko aufweisen. Icosapent-Ethyl ist daher nur für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko angezeigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine kardiovaskuläre Erkrankung ist oft mit einer progredienten atherosklerotischen Erkrankung in großen Gefäßen des Körpers assoziiert, einschließlich der Hirngefäße und der Koronararterien. Sie ist das Produkt zahlreicher kausaler Risikofaktoren, zu denen beispielsweise Blutdruck, Cholesterin, Diabetes mellitus (DM) oder Gefäßerkrankungen in der Familienanamnese, Alter und Geschlecht, Lebensstilfaktoren wie Rauchen, körperliche Inaktivität und Fehlernährung gehören. In der Todesursachenstatistik stellt die kardiovaskuläre Erkrankung seit Jahrzehnten die führende Todesursache in Deutschland dar. Im Jahr 2018 gab es in Deutschland 954.874 Todesfälle jeglicher Ursache, wobei 36,2 % dieser Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen waren; 19,7 % traten bei Frauen auf und 16,5 % bei Männern. 76.273 (8 %), 46.207 (4,8 %) und 37.709 (3,9 %) Menschen verstarben aufgrund einer chronischen ischämischen Herzerkrankung, eines akuten Myokardinfarkts bzw. einer kongestiven Herzinsuffizienz, die damit an erster, zweiter bzw. vierter Stelle aller gemeldeten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2018 standen. 27.050 Menschen starben in Deutschland an einem Schlaganfall, was 2,8 % aller Todesfälle entspricht. Bei Patienten mit einem anamnestisch bekannten Schlaganfall besteht ein hohes Risiko eines Myokardinfarkts. Mit Blick auf die Morbidität wurde festgestellt, dass Schlaganfälle eine der Hauptursachen für Langzeitbehinderungen sind; 70 % der Schlaganfallpatienten leiden an einer Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten, Gesichtslähmungen, Sprech- und Sehstörungen, Persönlichkeitsveränderungen usw. bis hin zur Bettlägerigkeit.

Diabetes mellitus ist häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, und diese stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern dar. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Hypertonie und Dyslipidämie liegen bei DM-Patienten häufig vor, insbesondere bei solchen mit Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM). Zudem weisen DM-Patienten häufig einen erhöhten oxidativen Stress, eine Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und autonome Neuropathie auf, die wiederum direkt zur Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung beitragen können. Rund 32,2 % aller T2DM-Patienten leiden an einer kardiovaskulären Erkrankung. Sie ist als eine der Haupttodesursachen bei Menschen mit T2DM für etwa die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich, überwiegend aufgrund eines erhöhten Schlaganfall- und Myokardinfarkttrisikos.

Eine kardiovaskuläre Erkrankung kann als eine Kette von Ereignissen betrachtet werden, die durch eine Vielzahl von zusammenhängenden und nicht zusammenhängenden Risikofaktoren ausgelöst wird und über verschiedene physiologische Wege und Prozesse bis zur Entwicklung einer terminalen Herzerkrankung fortschreitet. In Bezug auf die folgende Abbildung (Abbildung 1) ist Folgendes anzumerken: Die gesammelte Evidenz zeigt, dass sich die zum Fortschreiten der Erkrankung führenden Ereignisse überschneiden können und nicht immer als eine Abfolge von Einzelereignissen auftreten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

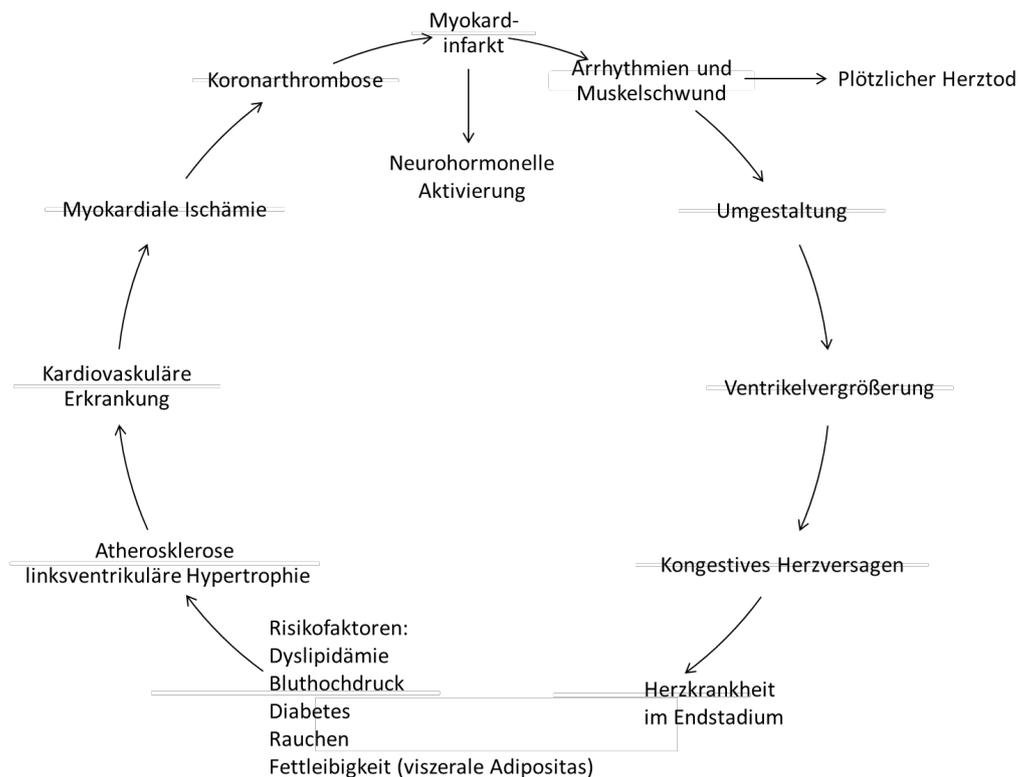


Abbildung 1: Kontinuum kardiovaskulärer Erkrankungen nach Dzau et al. 2006

Das Kontinuum kardiovaskulärer Erkrankungen (KVK-Kontinuum) beginnt, indem Risikofaktoren über eine Gewebeschädigung den Prozess einleiten. Das Kontinuum umfasst oxidativen Stress, endotheliale Dysfunktion, entzündliche Prozesse und Umbauvorgänge an den Gefäßen im Zuge der Initiierung und Aufrechterhaltung der atherosklerotischen Erkrankung. Oxidiertes Low-Density-Lipoprotein (LDL) inaktiviert Stickoxid und fördert damit oxidativen Stress. Ein Anstieg des oxidierten LDL im Lipidkern von atherosklerotischen Plaques kann die Plaque-Instabilität erhöhen. Kleine, dichte LDL-Partikel sind hochgradig atherogen und mit erhöhten Triglyceridspiegeln assoziiert. Jegliche Störung der normalen Endothelfunktion kann pathologische Gefäßreaktionen wie Proliferation der glatten Muskelzellen, Vasokonstriktion, Entzündung und Thrombose hervorrufen.

Eine Hypertriglyceridämie ist häufig mit Übergewicht/Adipositas, metabolischem Syndrom (erhöhter Taillenumfang, erhöhte TG-Werte, niedriges High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker) oder Diabetes assoziiert. Erhöhte TG-Werte waren nach erhöhtem Blutdruck die zweithäufigste Komponente des metabolischen Syndroms (74 %). Bei Patienten mit metabolischen Syndrom und kardiovaskulärer Erkrankung wurde ebenfalls eine hohe Prävalenz von TG-Spiegeln  $\geq 150$  mg/dl beobachtet (72 %).

Große prospektive, populationsbasierte Studien deuten darauf hin, dass Menschen in der Allgemeinbevölkerung, die höhere Triglyceridspiegel aufweisen, selbst innerhalb des als „üblich“ angesehenen Bereichs, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung haben. Eine Analyse bei mehr als 262.500 Personen aus der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allgemeinbevölkerung aus 29 prospektiven Studien mit einem medianen Triglyceridwert von 1 – 2 mmol/l ergab, dass Personen im oberen Drittel der Triglyceridwerte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,1 Jahren (10.200 inzidente Fälle von koronarer Herzkrankheit) ein mehr als 70 % höheres Risiko für koronare Herzkrankheit aufwiesen als Personen im unteren Drittel. Diese Ergebnisse wurden später bei etwa 75.700 Teilnehmern der Copenhagen General Population Study und der Copenhagen City Heart Study über einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum (4 Jahre) bestätigt.

In früheren klinischen Studien an Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die effektiv mit Statinen behandelt wurden, prognostizierten die Nüchtern-Triglyceridwerte zu Studienbeginn das langfristige und kurzfristige kardiovaskuläre Risiko.

Das KVK-Kontinuum verdeutlicht den multifaktoriellen Einfluss und die Komplexität bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist mit weit mehr Faktoren als der bloßen TG-Verminderung verbunden. So war in der aktuellen REDUCE-IT-Studie zu Icosapent-Ethyl die Risikoreduktion unabhängig von den TG-Ausgangswerten oder der Größenordnung der TG-Reduktion. So schützt Icosapent-Ethyl in dieser speziellen Population nach aktuellem Wissensstand durch vielfältige und komplexe pleiotrope pharmakologische Wirkungen wie z. B. entzündungshemmende und antioxidative Effekte, eine Verminderung der Makrophagen-Akkumulation, eine Verbesserung der endothelialen Funktion, eine verbesserte Dicke/Stabilität der fibrösen Kappe und thrombozytenaggregationshemmende Effekte, obwohl der vollständige Wirkmechanismus noch nicht abschließend geklärt ist. Die Größenordnung der erreichten TG-Senkung spielt demgegenüber eine untergeordnete Rolle.

Folgerichtig ist Icosapent-Ethyl nicht zur Senkung der Triglyceride, sondern zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden zugelassen. Daher werden basierend auf den Ergebnissen der REDUCE-IT Studie und in Übereinstimmung mit der Zulassung für dieses Dossier erhöhte TG-Werte lediglich als Risikomarker betrachtet, um die Patienten zu identifizieren, die von einer Behandlung mit Icosapent-Ethyl profitieren können und für die es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

In allen Fällen einer kardiovaskulären Erkrankung wird grundsätzlich eine Änderung des Lebensstils wie Tabakentwöhnung, gesunde Ernährung, mäßiger Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Gewichts- und Blutdruckkontrolle empfohlen. Bei der Behandlung von Hochrisikopatienten ist jedoch eine pharmakologische Therapie mit Statinen zwingend erforderlich. Die Therapie zielt primär auf das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) ab, um das

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Erhöhte LDL-C-Werte und das damit einhergehende kardiovaskuläre Risiko werden mit Statinen und, falls nötig, mit Ezetimib und/oder Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren behandelt. Diese beiden Medikamente sind nicht speziell für Patienten mit Hypertriglyceridämie angezeigt und reichen daher nicht aus, um den medizinischen Bedarf der Zielpopulation zu decken. Sie könnten jedoch bei Bedarf zusätzlich angewendet werden, um die LDL-C-Werte zu senken.

Die ESC/EAS-Leitlinie für das therapeutische Management von Dyslipidämien empfiehlt die Behandlung mit Statinen als Mittel der ersten Wahl zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten mit Hypertriglyceridämie [TG-Wert > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl)] (siehe Tabelle 1-C). Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit moderat erhöhten TG-Werten ( $\geq 150$  mg/dl) wird jedoch eine zusätzliche Therapie mit Icosapent-Ethyl empfohlen, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Vorab spezifizierte Analysen der Wirkung von Icosapent-Ethyl auf kardiovaskuläre Endpunkte in der REDUCE-IT-Studie zeigten auf Basis der zu Studienbeginn vorliegenden bzw. während der Studie erzielten TG- oder LDL-C-Werte nur eine geringe bis gar keine Korrelation zwischen dem TG- oder LDL-C-Ansprechen und dem kardiovaskulären Effekt.

Tabelle 1-C: Empfehlungen für die Behandlung von Hypertriglyceridämien (Mach et al. 2020)

Empfehlungen	Empfehlungs- klasse	Evidenz- grad
Die Behandlung mit Statinen wird als erstes Medikament der Wahl zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten mit Hypertriglyceridämie [TG-Werte >2,3 mmol/l (>200 mg/dl)] empfohlen.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei Hochrisikopatienten (oder darüber) mit TG-Werten zwischen 1,5 – 5,6 mmol/l (135 – 499 mg/dl) trotz Statinbehandlung sollten mehrfach ungesättigte Fettsäure n-3 (n-3-PUFA) (Icosapent-Ethyl 2 × 2 g/Tag) in Kombination mit einem Statin in Betracht gezogen werden.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Bei Patienten in der Primärprävention, die das LDL-C-Ziel mit TG-Werten > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) erreicht haben, kann Fenofibrat oder Bezafibrat in Kombination mit Statinen in Betracht gezogen werden.	<b>IIIb</b>	<b>B</b>
Bei Hochrisikopatienten, die das LDL-C-Ziel mit TG-Werten > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) erreicht haben, kann Fenofibrat oder Bezafibrat in Kombination mit Statinen in Betracht gezogen werden.	<b>IIIb</b>	<b>C</b>

Quelle: Auf Grundlage von Mach et al. 2020

Die Leitlinie besagt zwar, dass Fenofibrat oder Bezafibrat bei Hochrisikopatienten mit erhöhten TG-Werten (> 200 mg/dl) in Betracht gezogen werden kann, jedoch ist Bezafibrat als Zusatz zu Statinen kontraindiziert. Auch die Anwendung von Fenofibrat in Kombination mit Statinen wird angesichts des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht empfohlen. Abgesehen von den Sicherheitsbedenken reduzieren Fibrate als Zusatz zu einer Statin-Hintergrundtherapie nicht das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen. Eine Ausnahme bildet die spezielle Subgruppe von mit Statinen behandelten Diabetikern mit Hypertriglyceridämie (d. h.  $\geq 204$  mg/dl) in

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit niedrigem HDL-C (d. h.  $\leq 34$  mg/dl), die in der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Studie Fenofibrat als Zusatz zu Statinen erhielten.

Daher besteht ein dringender medizinischer Bedarf an weiteren Interventionen für Patienten unter Statin-Behandlung mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten TG-Werten, um ihr verbleibendes Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu senken. Vor kurzem wurden Daten aus der REDUCE-IT-Studie zu Icosapent-Ethyl als Zusatztherapie zu Statinen vorgelegt, die belegen, dass sich diese Therapielücke im Sinne einer weiteren signifikanten und relevanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen schließen lässt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	843.837 – 877.981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
dl: Deziliter; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	Gesamte Population A	Erheblich	843.837 – 877.981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
dl: Deziliter; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	3.077,11
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol		

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l])	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern	Gesamte Population A	42,85 – 433,11 (Spanne für Statin-Monotherapie; Statin + Ezetimib + Fenofibrat)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Informationen zum Risk Management Plan (RMP)**

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

- Blutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern

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