

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Icosapent-Ethyl (Vazkepa[®])

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-MG	2-Monoacylglycerin
AA	Arachidonsäure
Acyl-CoA	Acyl-Coenzym A
ApoB48	Apolipoprotein B48
ApoC-III/ApoA-V	Apolipoprotein C-III/Apolipoprotein-V
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Chyl	Chylomikron
DGAT	Diacylglycerin-Acyltransferase
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPA	Eicosapentaensäure
FA	Fettsäuren; <i>Fatty Acids</i>
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-Bindungsprotein 1
HL	Hepatische Lipase
HSPG	Heparansulfat-Proteoglykan
IPE	Icosapent-Ethyl
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDLr	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
LMF1	Lipase-Reifungsfaktor 1; <i>Lipase Maturation Factor 1</i>
LPL	Lipoproteinlipase
LRP1	LDL Receptor Related Protein 1
MTP	Mikrosomales Triglycerid-Transferprotein
PA(P)	Phosphatidat-Phosphohydrolase
PDI	Proteindisulfid-Isomerase
PZN	Pharmazentralnummer
SAR1a	Sekretionsassoziierte Ras-verwandte GTPase 1A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SAR1b	Sekretionsassoziierte Ras-verwandte GTPase 1B
T1DM	Typ-1-Diabetes-mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus
TGRP	Triglyceridreiche Proteine
TG	Triglyceride
TRL	Triglyceridreiche Lipoproteine
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Icosapent-Ethyl
Handelsname:	Vazkepa®
ATC-Code:	C10AX06
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16924858	EU/1/20/1524/001	998 mg	120 Weichkapseln
–	EU/1/20/1524/002	998 mg	4 × 2 Weichkapseln
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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

Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1 (EMA 2021).

Pathophysiologischer Hintergrund

Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridwerten und kardiovaskulären Erkrankungen

Mit der Nahrung aufgenommene Triglyceride (TG) werden im Darm durch Pankreaslipase zu 2-Monoacylglycerin (2-MG) und Fettsäure (FA) hydrolysiert (Iqbal und Hussain 2009). Diese Metaboliten werden von Enterozyten aufgenommen und durch das Enzym Acyl-CoA: Diacylglycerin-Acyltransferase (DGAT) in Triglyceride resynthetisiert (Yen et al. 2008). Anschließend wird die Bildung von Chylomikronen durch Lipidierung von Apolipoprotein B48 (ApoB48) mittels des mikrosomalen Triglycerid-Transferprotein (MTP) - Proteindisulfid-Isomerase (PDI) Komplex ermöglicht. Chylomikronen werden mit Hilfe von den Trägern SAR1a und SAR1b zum Golgi-Apparat transportiert (Calandra et al. 2011). Neu entstehende oder mit Apolipoprotein C-III/Apolipoprotein-V (ApoC-III/ApoA-V) angereicherte Chylomikronen werden an das lymphatische System abgegeben. Nach Eintritt in den systemischen Kreislauf werden die Triglyceride vom Fett- oder Muskelgewebe aufgenommen. Chylomikronen-Remnants werden in der Leber in triglyceridreiche Lipoproteine (TRL) umgewandelt. Die in Lipoproteinen vorkommenden Triglyceride stammen aus der Nahrung, aus hepatischer Produktion und aus intestinaler Sekretion (Iqbal und Hussain 2009).

Für die Entstehung einer Hypertriglyceridämie sind hauptsächlich folgende Faktoren verantwortlich:

- a) Anomalien in der hepatischen Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Bildung und der intestinalen Chylomikronensynthese aufgrund genetischer Defekte oder eines gestörten Stoffwechsels der freien Fettsäure- β -Oxidation
- b) dysfunktionale Lipoproteinlipase-(LPL-)vermittelte Lipolyse
- c) beeinträchtigte Clearance von Remnants (Hassing et al. 2012).

Eine erhöhte Anzahl von Low-Density-Lipoprotein-(LDL) und Triglyceridpartikeln wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht. Dieser Zusammenhang kann durch die pathophysiologische Entstehung der Atherosklerose erklärt werden. Atherosklerose ist ein mehrstufiger Prozess, der von einer Endotheldysfunktion ausgeht und über eine Monozytenadhäsion, LDL-Oxidation, Makrophageninfiltration, Schaumzellenbildung, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen sowie Bildung einer fibrösen Kappe zur Entstehung und Progression von Plaques führt. Schließlich kommt es durch Plaqueruptur zur Entwicklung von Thromben, die zu ischämischen kardiovaskulären Ereignissen führen.

Derzeit geht man davon aus, dass eher der Cholesteringehalt der TRL-Remnants, und nicht so sehr die TG selbst, zum Fortschreiten der Atherosklerose führt (Nordestgaard und Varbo 2014). Sowohl LDL als auch cholesterinangereicherte, TG-depletierte TRL-Remnants können in die Intima der Arterien gelangen. TRL können von residenten Makrophagen aufgenommen werden und tragen so zur Bildung von Schaumzellen aus Makrophagen und damit zur Plaquebildung bei. TRL sind ähnlich atherogen oder sogar noch atherogener als LDL. TRL und ihre lipolytischen Produkte aktivieren mehrere proinflammatorische, prokoagulatorische und proapoptotische Prozesse und fördern so die Atherosklerose. TRL und ihre Remnants lösen die Gerinnungskaskade aus, indem sie den Prothrombinase-Komplex erhöhen und die Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Antigen hochregulieren und so die Thrombozytenaggregation und Gerinnselbildung verstärken, was wiederum zu kardiovaskulären ischämischen Ereignissen führt (Olufadi und Byrne 2006).

Die Ergebnisse von verschiedenen konzipierten genetischen, epidemiologischen und interventionellen randomisierten klinische Studien (RCT) legen nahe, dass erhöhte TG-Werte als unabhängiger Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen angesehen werden sollten (Brown et al. 2000; Marston et al. 2019; Mason et al. 2020; Nordestgaard 2016). Demnach wird die Senkung des Triglyceridspiegels mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert (Marston et al. 2019).

Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridwerten und Diabetes mellitus

In großen Beobachtungsstudien wurde Typ 2 Diabetes mit Nüchtern-Triglyceridwerten ≥ 200 mg/dl, vermindertem HDL-C und kleinen, dichten LDL-Partikeln assoziiert (Resnick et

al. 2016). Die Korrelation der Hypertriglyceridämie mit Diabetes mellitus beruht vor allem auf einer erhöhten hepatischen VLDL-Produktion und fehlerhaften Entfernung der Chylomikronen als Ausdruck einer schlechten glykämischen Kontrolle. Die Überproduktion von VLDL, die erhöhte Sekretion von sowohl Triglyceriden als auch ApoB100 scheinen die Hauptursache für den erhöhten VLDL-Plasmaspiegel bei T2DM zu sein (Miller et al. 2011).

Wirkmechanismus von Icosapent-Ethyl

Vazkepa[®] enthält als Wirkstoff ausschließlich Icosapent-Ethyl, einen hochgereinigten Ethylester der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA); im Gegensatz dazu enthalten alle anderen in Europa erhältlichen Omega-3-Präparate in der Regel das gesamte Spektrum an natürlich vorkommenden Omega-3-Fettsäuren, einschließlich Icosapent-Ethyl und Docosahexaensäure (DHA). Die genauen Wirkmechanismen von Icosapent-Ethyl, die zur Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen beitragen, sind nicht vollständig geklärt. Icosapent-Ethyl scheint multifaktorielle Prozesse in allen Stadien der Atherosklerose durch Lipid- und Nicht-Lipid-Effekte zu modulieren (EMA 2021).

Entzündung und oxidativer Stress: Icosapent-Ethyl hat sowohl systemische als auch lokale entzündungshemmende Effekte (Bays et al. 2013). Die entzündungshemmenden Wirkungen von Icosapent-Ethyl resultieren möglicherweise aus der Verdrängung von proinflammatorischer Arachidonsäure, aus der Verlagerung des Katabolismus weg von Serie-II-Prostaglandinen und Thromboxan und von Leukotrienen der Serie IV hin zu nicht- oder antiinflammatorischen Mediatoren (Trivedi et al. 2020).

Zelluläre transkriptionelle und membranstabilisierende Effekte: Icosapent-Ethyl reguliert Gene, die am Lipidstoffwechsel und an der Plaquestabilisierung beteiligt sind (Cawood et al. 2010) und verändert auch die Membranfunktionen, was zur Stabilisierung der Membran führt (Mason et al. 2016; Sherratt und Mason 2018).

Nicht-Lipid-Effekte

Reduktion, Regression und Stabilisierung von atherosklerotischen Plaques: In der EVAPORATE-Studie zeigte sich bei Patienten mit anhaltend hohen TG-Werten trotz Hintergrundtherapie mit Statinen (Budoff et al. 2018; Budoff et al. 2020) eine Reduktion des Volumens von koronaren Low-Attenuation-Plaques um 17% nach 18 Monaten, im Gegensatz dazu hatte sich das Volumen in der Placebogruppe mehr als verdoppelt (+ 109 %) ($p = 0,0061$). In der in Japan durchgeführten klinischen Studie CHERRY 3 führte die Gabe von Icosapent-Ethyl zusätzlich zu einer hochdosierten Statintherapie zu einer Verdopplung der Inzidenz einer Regression von koronaren Plaques gegenüber der alleinigen Statintherapie (Watanabe et al. 2017). Außerdem erhöhte die Therapie bei japanischen Patienten mit einem kurz zurückliegenden Koronarereignis die Dicke der fibrösen Kappe, womit sich die Wahrscheinlichkeit verringert, dass sich die Plaque löst und in den Blutstrom gelangt (Yamano et al. 2015). Dies legt nahe, dass Icosapent-Ethyl sowohl lokal als auch systemisch den vielfältigen Prozessen der Atherosklerose entgegenwirkt, zumal nach Icosapent-Ethyl-Behandlung ein erhöhter Icosapent-Ethyl-Gehalt in der Lipidzusammensetzung von

Plaueproben der A. carotis und ein erhöhtes zirkulierendes Icosapent-Ethyl/Arachidonsäure-Verhältnis beobachtet wurden (Ballantyne et al. 2019; Borow et al. 2015).

Lipid-Effekte

Icosapent-Ethyl beeinflusst über die Lipoproteinlipase-Aktivität im Plasma und die Verminderung der Lipogenese-Aktivität in der Leber den Triglyceridspiegel (Feingold 2020; Klingel et al. 2019). TG werden von einer vielfältigen Population von sphärischen Lipoproteinpartikeln transportiert (Dron und Hegele 2020). Diese umfassen Chylomikronen mit Ursprung im Darm, die einen sehr großen Durchmesser, aber eine relativ kurze Lebensdauer haben, sowie aus der Leber stammende VLDL (Very-Low-Density-Lipoproteine) und ihre kleineren und dichteren Remnants, sogenannte IDL (Intermediate-Density-Lipoproteine). Alle diese Partikelunterarten werden unter dem Begriff „TG-reiche Lipoproteine“ zusammengefasst. Aktuelle Reviews belegen, dass sie alle neben TG auch Cholesterin enthalten, und dass dieser Cholesteringehalt als das vorherrschende atherogene Element^o anzusehen ist – und nicht so sehr die TG selbst (Burnett et al. 2020; Huet et al. 2019; Langsted et al. 2020). Diese Erkenntnis wird durch zwei aktuelle große Studien unterstützt (Balling et al. 2020; Castañer et al. 2020).

Insgesamt wird die größere Bedeutung der Nicht-Lipid-Effekte von Icosapent-Ethyl gegenüber den Lipid-Effekten durch die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in REDUCE-IT bestätigt. Icosapent-Ethyl senkte die kardiovaskulären Risikorate stärker als es die Verminderung der Triglyceride (TG) erwarten lassen würde: Eine relative Risikoreduktion von 25 % für erstmals auftretende MACE (Major Adverse Cardiac Events) bzw. von 30 % für erste und wiederkehrende MACE, bei einer TG-Senkung von 20 % vs. Placebo. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion war statistisch unabhängig von den zu Studienbeginn und während der Studie gemessenen TG-Spiegeln (Bhatt et al. 2017; Bhatt et al. 2019). Dies legt nahe, dass eine persistierende Hypertriglyceridämie – trotz laufender Hintergrundtherapie mit Statinen – in dieser Studie eher ein Risikomarker als ein kausaler Risikofaktor war und kein wesentliches Wirkstoffziel darstellte. Hingegen scheint der Wirkmechanismus von Icosapent-Ethyl über eine reine TG-Reduktion hinauszugehen; er sollte als Komplex von multifaktoriellen Effekten verstanden werden, bei denen zwischen Lipid- und Nicht-Lipid-Effekten unterschieden werden kann (Mason et al. 2020; Trivedi et al. 2020).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Diese Information wurde aus der Fachinformation (EMA 2021) und dem Zulassungsdokument extrahiert.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Fachinformation entnommen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation und der öffentlich zugänglichen Fachliteratur, die durch Handrecherchen mit der Suchmaschine google.com und in Datenbanken wie der U.S. National Library of Medicine Premier Bibliographic Database (MEDLINE) und sonstigen über PubMed zugänglichen Datenbanken ermittelt wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ballantyne C. M., Manku M. S., Bays H. E., Philip S., Granowitz C., Doyle R. T. und Juliano, Rebecca A. 2019. *Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled ANCHOR Study*. *Cardiology and therapy* 8 (1), S. 79–90.
2. Balling M., Afzal S., Varbo A., Langsted A., Davey Smith G. und Nordestgaard, Børge G. 2020. *VLDL Cholesterol Accounts for One-Half of the Risk of Myocardial Infarction Associated With apoB-Containing Lipoproteins*. *Journal of the American College of Cardiology* 76 (23), S. 2725–2735.

3. Bays H. E., Ballantyne C. M., Braeckman R. A., Stirtan W. G. und Soni, Paresh N. 2013. *Icosapent Ethyl, a Pure Ethyl Ester of Eicosapentaenoic Acid: Effects on Circulating Markers of Inflammation from the MARINE and ANCHOR Studies*. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 13 (1), S. 37–46.
4. Bhatt D. L., Steg P. G., Brinton E. A., Jacobson T. A., Miller M., Tardif J.-C., Ketchum S. B., Doyle R. T., Murphy S. A., Soni P. N., Braeckman R. A., Juliano R. A. und Ballantyne, Christie M. 2017. *Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*. Clinical cardiology 40 (3), S. 138–148.
5. Bhatt D. L., Steg P. G., Miller M., Brinton E. A., Jacobson T. A., Ketchum S. B., Doyle R. T., JR, Juliano R. A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C. und Ballantyne, Christie M. 2019. *Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*. The New England journal of medicine 380 (1), S. 11–22.
6. Borow K. M., Nelson J. R. und Mason, R. Preston 2015. *Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis*. Atherosclerosis 242 (1), S. 357–366.
7. Brown M. L., Ramprasad M. P., Umeda P. K., Tanaka A., Kobayashi Y., Watanabe T., Shimoyamada H., Kuo W. L., Li R., Song R., Bradley W. A. und Gianturco, S. H. 2000. *A macrophage receptor for apolipoprotein B48: cloning, expression, and atherosclerosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences 97 (13), S. 7488–7493.
8. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V. T., May H. T., Roy S. und Nelson, John R. 2018. *Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: Rationale and design of the EVAPORATE study*. Clinical cardiology 41 (1), S. 13–19.
9. Budoff M. J., Bhatt D. L., Kinninger A., Lakshmanan S., Muhlestein J. B., Le V. T., May H. T., Shaikh K., Shekar C., Roy S. K., Tayek J. und Nelson, John R. 2020. *Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial*. European Heart Journal 41 (40), S. 3925–3932.
10. Burnett J. R., Hooper A. J. und Hegele, Robert A. 2020. *Remnant Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk*. Journal of the American College of Cardiology 76 (23), S. 2736–2739.
11. Calandra S., Tarugi P., Speedy H. E., Dean A. F., Bertolini S. und Shoulders, Carol C. 2011. *Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk*. Journal of lipid research 52 (11), S. 1885–1926.
12. Castañer O., Pintó X., Subirana I., Amor A. J., Ros E., Hernáez Á., Martínez-González M. Á., Corella D., Salas-Salvadó J., Estruch R., Lapetra J., Gómez-Gracia E., Alonso-Gomez A. M., Fiol M., Serra-Majem L., Corbella E., Benaiges D., Sorli J. V., Ruiz-Canela M., Babió N., Sierra L. T., Ortega E. und Fitó, Montserrat 2020. *Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease*. Journal of the American College of Cardiology 76 (23), S. 2712–2724.
13. Cawood A. L., Ding R., Napper F. L., Young R. H., Williams J. A., Ward M. J. A., Gudmundsen O., Vige R., Payne S. P. K., Ye S., Shearman C. P., Gallagher P. J., Grimble

- R. F. und Calder, Philip C. 2010. *Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability*. *Atherosclerosis* 212 (1), S. 252–259.
14. Dron J. S. und Hegele, Robert A. 2020. *Genetics of Hypertriglyceridemia*. *Frontiers in endocrinology* 11 (k. A.), S. 455.
15. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Icosapent-Ethyl (Stand: Juli 2021)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 02.08.2021.
16. Feingold K. R. 2020. *Endotext: Triglyceride Lowering Drugs*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
17. Hassing H. C., Surendran R. P., Mooij H. L., Stroes E. S., Nieuwdorp M. und Dallinga-Thie, G. M. 2012. *Pathophysiology of hypertriglyceridemia*. *Biochim Biophys Acta* 1821 (5), S. 826–832.
18. Huet F., Roubille C. und Roubille, François 2019. *Is hypertriglyceridemia atherogenic?* *Current opinion in lipidology* 30 (4), S. 291–299.
19. Iqbal J. und Hussain, M. Mahmood 2009. *Intestinal lipid absorption*. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 296 (6), S. E1183-94.
20. Klingel S. L., Metherel A. H., Irfan M., Rajna A., Chabowski A., Bazinet R. P. und Mutch, David M. 2019. *EPA and DHA have divergent effects on serum triglycerides and lipogenesis, but similar effects on lipoprotein lipase activity: a randomized controlled trial*. *The American journal of clinical nutrition* 110 (6), S. 1502–1509.
21. Langsted A., Madsen C. M. und Nordestgaard, B. G. 2020. *Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk*. *Journal of internal medicine* 288 (1), S. 116–127.
22. Marston N. A., Giugliano R. P., Im K., Silverman M. G., O'Donoghue M. L., Wiviott S. D., Ference B. A. und Sabatine, Marc S. 2019. *Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Circulation* 140 (16), S. 1308–1317.
23. Mason R. P., Jacob R. F., Shrivastava S., Sherratt S. C. R. und Chattopadhyay, Amitabha 2016. *Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes*. *Biochim Biophys Acta* 1858 (12), S. 3131–3140.
24. Mason R. P., Libby P. und Bhatt, Deepak L. 2020. *Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 40 (5), S. 1135–1147.
25. Miller M., Stone N. J., Ballantyne C., Bittner V., Criqui M. H., Ginsberg H. N., Goldberg A. C., Howard W. J., Jacobson M. S., Kris-Etherton P. M., Lennie T. A., Levi M., Mazzone T. und Pennathur, Subramanian 2011. *Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation* 123 (20), S. 2292–2333.

26. Nordestgaard B. G. 2016. *Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology*. *Circulation research* 118 (4), S. 547–563.
27. Nordestgaard B. G. und Varbo, Anette 2014. *Triglycerides and cardiovascular disease*. *Lancet* (London, England) 384 (9943), S. 626–635.
28. Olufadi R. und Byrne, Christopher D. 2006. *Effects of VLDL and remnant particles on platelets*. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 35 (3-4), S. 281–291.
29. Resnick H. E., Foster G. L., Bardsley J. und Ratner, Robert E. 2016. *Achievement of American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations Among U.S. Adults With Diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey*. *Diabetes care* 29 (3), S. 531–537.
30. Sherratt S. C. R. und Mason, R. Preston 2018. *Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid have distinct membrane locations and lipid interactions as determined by X-ray diffraction*. *Chemistry and physics of lipids* 212 (k. A.), S. 73–79.
31. Trivedi K., Le V. und Nelson, John R. 2020. *The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention*. *Postgraduate medicine* 132 (k. A.), S. 1–14.
32. Watanabe T., Ando K., Daidoji H., Otaki Y., Sugawara S., Matsui M., Ikeno E., Hirono O., Miyawaki H., Yashiro Y., Nishiyama S., Arimoto T., Takahashi H., Shishido T., Miyashita T., Miyamoto T. und Kubota, Isao 2017. *A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins*. *Journal of cardiology* 70 (6), S. 537–544.
33. Yamano T., Kubo T., Shiono Y., Shimamura K., Orii M., Tanimoto T., Matsuo Y., Ino Y., Kitabata H., Yamaguchi T., Hirata K., Tanaka A., Imanishi T. und Akasaka, Takashi 2015. *Impact of eicosapentaenoic acid treatment on the fibrous cap thickness in patients with coronary atherosclerotic plaque: an optical coherence tomography study*. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 22 (1), S. 52–61.
34. Yen C.-L. E., Stone S. J., Koliwad S., Harris C. und Farese, Robert V. 2008. *Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis*. *Journal of lipid research* 49 (11), S. 2283–2301.