

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Icosapent-Ethyl (Vazkepa[®])

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Modul 3 A

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])

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	95

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	95

Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Empfehlungen für die Behandlung von Hypertriglyceridämien (Mach et al. 2020).....	18
Tabelle 3-B: Selbstberichtete Lebenszeitprävalenz einer schweren kardiovaskulären Erkrankung nach Alter und Geschlecht	20
Tabelle 3-C: Patientenauswahl in der WIG2-Studie	21
Tabelle 3-D: Extrapolation der Inzidenz und Prävalenz von Hyperlipidämie auf die GKV-Population von WIG2.....	22
Tabelle 3-E: Historische Veränderung der Inzidenz und Prävalenz und Prognose für die nächsten fünf Jahre.....	25
Tabelle 3-F: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Myokardinfarkt vor und nach Propensity Score Matching	71
Tabelle 3-G: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall vor und nach Propensity Score Matching	73
Tabelle 3-H: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern vor und nach Propensity Score Matching	75
Tabelle 3-I: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Angina pectoris vor und nach Propensity Score Matching	77
Tabelle 3-J: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Revaskularisation vor und nach Propensity Score Matching	79
Tabelle 3-K: Kosten kardiovaskulärer Ereignisse.....	82
Tabelle 3-L: Sicherheitsbedenken	91
Tabelle 3-M: Maßnahmen zur Risikominimierung.....	92
Tabelle 3-N: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	93

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kontinuum kardiovaskulärer Erkrankungen nach Dzau et al. 2006 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CoA	Coenzym-A
DA	Disease Analyzer
DDD	Definierte Tagesdosis; <i>Daily Defined Dose</i>
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPA	Eicosapentaensäure
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HFI	hereditäre Fruktoseintoleranz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KVK	Kardiovaskuläre Erkrankung
l	Liter
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
mg	Milligramm
mmol	Millimol
Nr.	Nummer
n-3-PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäure n-3; <i>n-3 Polyunsaturated Fatty Acid</i>
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9;
PDD	Verschriebene Tagesdosis; <i>Prescribed Daily Dose</i>
PSUR	regelmäßiger Sicherheitsupdate-Bericht
PZN	Pharmazentralnummer
REDUCE-IT	<i>Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial</i>
RMP	Risikomanagementplan
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglycerid / Triglyzerid
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde Icosapent-Ethyl am 26.03.2021 von der Europäischen Kommission europaweit zugelassen (EC 2021). Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risi-

kos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 Milligramm [mg] / Deziliter [dl] [$\geq 1,7$ Millimol (mmol)/Liter (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).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Icosapent-Ethyl wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definiert als maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern (G-BA 2020).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12.11.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß Abschnitt 8 (1) AM-NutzenV zur Festlegung der zVT unter der Vorgangsnummer 2020-B-243 statt (G-BA 2020). Das Beratungsgespräch fand vor der endgültigen Zulassung von Icosapent-Ethyl durch die Europäische Kommission am 26.03.2021 statt (EC 2021). Infolge dieser Beratung legte der G-BA die folgende zVT für das Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl fest:

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Überprüfung anhand der jeweiligen Fachinformationen von Icosapent-Ethyl und Fibraten hat ergeben, dass die Behandlungsziele unterschiedlich sind und daher die vom G-BA festgelegte zVT nicht sachgerecht ist. Icosapent-Ethyl wird als Zusatz zu Statinen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglycerid- (TG) Werten eingesetzt, die in der REDUCE-IT-Studie (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) als Werte von 135 bis 499 mg/dl (1,52 bis 5,63 mmol pro Liter) bzw. bis zu 5 Gramm (g)/l definiert waren (EMA 2021). Im Gegensatz dazu werden Fibrate (Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil) hauptsächlich zur Behandlung von schwerer Hypertriglyceridämie (mit oder ohne niedrigem High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [HDL-C]) und gemischter Hyperlipidämie bzw. bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Statinen eingesetzt (1 A Pharma GmbH 2016; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020; PFIZER 2021). Eine Kombinationstherapie mit Statinen und Fibraten wird aufgrund des erhöhten Risikos von Myopathien/Rhabdomyolysen nicht empfohlen bzw. ist kontraindiziert (1 A Pharma GmbH 2016; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020; PFIZER 2021). Basierend auf den Ergebnissen von Subgruppenanalysen der ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ist nur Fenofibrat bei Patienten mit gemischter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko als Zusatz zu einem Statin indiziert, wenn TG und HDL-C nicht ausreichend kontrolliert sind (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020). Hier ist zu beachten, dass diese Studie ihren primären Endpunkt verfehlte. Die Wirksamkeit von Fibraten auf kardiovaskuläre Endpunkte ist jedoch nicht eindeutig erwiesen, insbesondere bei Patienten, die Fibrate als Zusatz zu Statinen einnehmen (Jakob et al. 2016; Klose und Schwabe 2020). In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische Koronare Herzkrankheit (KHK)“ der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahr 2019 wird eindeutig festgestellt, dass Fibrate aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils keine klinische Relevanz mehr haben (BÄK et al. 2019). Die begrenzte Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und die potenziellen Sicherheitsrisiken bei Kombination mit Statinen spiegeln sich auch in der geringen Verwendung von Fibraten in Deutschland wider, die sich auf 0,1 % (Katzmann et al. 2020), 1,1 % (Klose und Schwabe 2020) über alle Anwendungsgebiete hinweg bzw. 2,1 % bei Diabetespatienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (IQVIA 2021) beläuft.

Diese Aspekte fanden auch Eingang in die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zu Dyslipidämien (Mach et al. 2020): Statine sind das Medikament der ersten Wahl zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen bei Hochrisikopatienten mit Hypertriglyceridämie [TG-Spiegel > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl)] (Evidenzgrad B, Empfehlungsklasse I). Für Hochrisikopatienten mit TG-Spiegeln zwischen 1,5 und 5,6 mmol/l (135 – 499 mg/dl) trotz Statinbehandlung empfehlen die Leitlinien, eine Anwendung von Icosapent-Ethyl in Betracht zu ziehen (Evidenzgrad B, Empfehlungsklasse IIa). Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen der REDUCE-IT-Studie (Bhatt et al. 2019), in der Icosapent-Ethyl als Zusatz zu Statinen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo + Statinen reduzierte (kardiovaskulärer Tod: Hazard Ratio (HR) 0,80, 95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,66 – 0,98; p = 0,03; Myokardinfarkt: HR 0,69, 95 %-KI 0,58 – 0,81; p < 0,001; Schlaganfall: HR 0,72, 95 %-KI 0,55 – 0,93; p = 0,01). Die Empfehlung, Fibrate zusätzlich zu Statinen zu

verwenden, bezieht sich auf Patienten mit einem Zielwert für Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) und einem TG-Wert > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) in der Primär- oder Sekundärprävention und hat eine niedrigere Empfehlungsklasse (IIb oder III) und einen Evidenzgrad von B bzw. C. Wie ausgeführt sind in diesem Kontext die Hinweise zur Begleitbehandlung mit Statinen in den Fachinformationen der Fibrate zu beachten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Fibrate im spezifischen Zulassungskontext keine geeignete Versorgungsoption darstellen und daher in Kombination mit Statinen als zVT für Icosapent-Ethyl nicht in Frage kommen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle für diesen Abschnitt diente die Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA mit der Vorgangsnummer 2020-B-243 (G-BA 2020). Weitere Informationen zum Datum der Zulassung und zum Anwendungsgebiet von Icosapent-Ethyl wurden der Fachinformation (EMA 2021) und dem Unionsregister für Humanarzneimittel der Europäischen Kommission (EC 2021) entnommen. Angaben zu Fibraten stammen aus der jeweiligen Fachinformation (1 A Pharma GmbH 2016; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020; PFIZER 2021). Informationen zur Anwendung von Fibraten in Deutschland wurden relevanten Publikationen und dem aktuellen Arzneimittelverordnungsreport (IQVIA 2021; Katzmann et al. 2020; Klose und Schwabe 2020) entnommen, während Behandlungsempfehlungen aus der ESC-Leitlinie extrahiert wurden (Mach et al. 2020).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 1 A Pharma GmbH 2016. *Fachinformation Bezafibrat 400 ret - 1 A Pharma (Stand: Dezember 2016)*. Verfügbar unter: https://1a-files.de/pdf/fi/2017_07_bezafibrat_1a_fi.pdf, abgerufen am: 21.07.2021.
2. 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.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

2019. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>, abgerufen am: 27.05.2021.
4. Ethypharm GmbH 2020. *Fachinformation Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln* (Stand: September 2020).
 5. European Commission (EC) 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 26.3.2021 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Vazkepa - IcosapentEthyl" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2021)2304 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150935/dec_150935_de.pdf, abgerufen am: 30.04.2021.
 6. 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.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Finale Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Eicosapentaensäure (EPA)-Ethylester / Icosapent Ethyl (IPE) Beratungsanforderung 2020-B-243*.
 8. HEUMANN PHARMA 2020. *Fachinformation Fenofibrat 200 Heumann* (Stand: Juli 2020).
 9. IQVIA 2021. *DiseaseAnalyzer Study. Data on File*.
 10. Jakob T., Nordmann A. J., Schandelmaier S., Ferreira-González I. und Briel, Matthias 2016. *Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events*. The Cochrane database of systematic reviews 11 (11), S. CD009753.
 11. Katzmann J. L., Sorio-Vilela F., Dornstauder E., Fraas U., Smieszek T., Zappacosta S. und Laufs, Ulrich 2020. *Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C*. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2020 (k.A.), S. 1–10.
 12. Klose G. und Schwabe, Ulrich 2020. *Lipidsenkende Mittel.*; in: Schwabe U. und Ludwig W.-D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 601–614.
 13. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., Backer G. G. de, Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L. und Wiklund, Olov 2020. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. European Heart Journal 41 (1), S. 111–188.
 14. PFIZER 2021. *Fachinformation Gemfibrozil (Stand: Mai 2021)*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpfe/gevilon.pdf>, abgerufen am: 21.07.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von 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.

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 (Basics GmbH 2018; Hexal AG 2018, 2019a, 2019b, 2019c; STADAPHARM 2015, 2019a) oder weisen keine spezifische Indikation für die Prophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen auf (betapharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015).

Die aktuelle ESC/ European Atherosclerosis Society (EAS)-Leitlinie für das Management von Dyslipidämien zur Senkung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen (Mach et al. 2020) 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.

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 (Destatis 2018). 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 (GBE-Bund 2021). 27.050 Menschen starben in Deutschland an einem Schlaganfall, was 2,8 % aller Todesfälle entspricht (GBE-Bund 2021). Bei Patienten mit einem anamnestic bekannten Schlaganfall besteht ein hohes Risiko eines Myokardinfarkts (Gattringer et al. 2014; Liao et al. 2009). 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 (Benjamin et al. 2017; Diederichs et al. 2011; Donnan et al. 2008; Jungbauer et al. 2003; Lopez et al. 2006; Teasell 1992).

Diabetes mellitus ist häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, und diese stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern dar (Leon und Maddox 2015). 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 (Matheus et al. 2013). 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 (Einarson et al. 2018).

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 (Dzau et al. 2006).

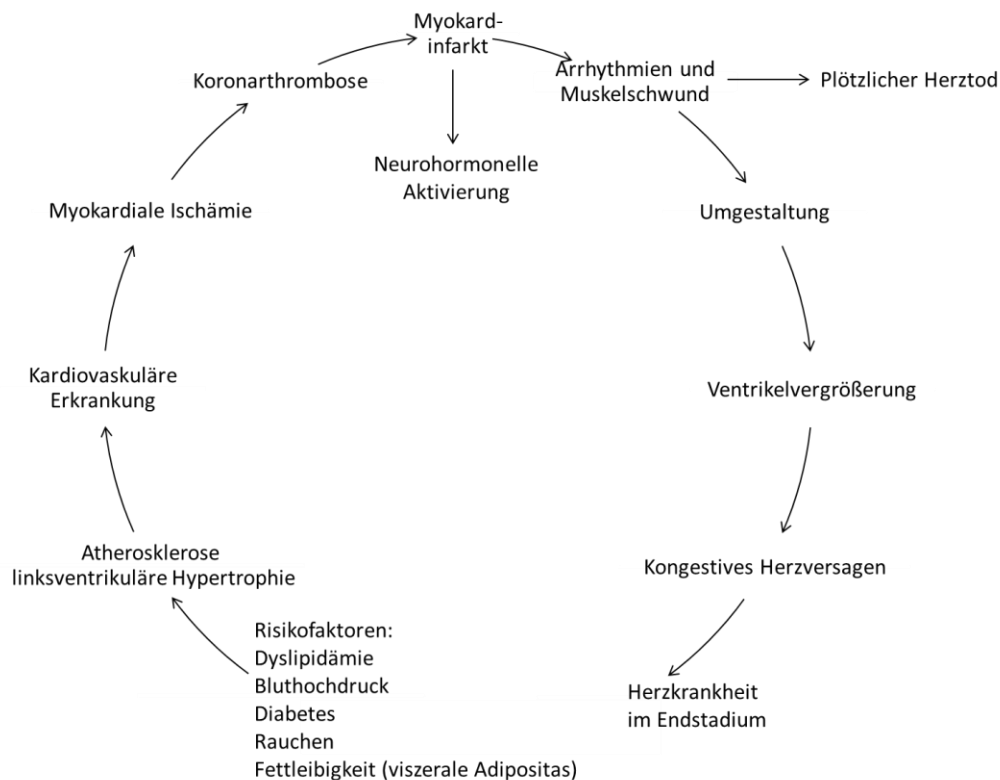


Abbildung 1: Kontinuum kardiovaskulärer Erkrankungen nach Dzau et al. 2006

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 (Dzau et al. 2006). Oxidiertes Low-Density-Lipoprotein (LDL) inaktiviert Stickoxid und fördert damit oxidativen Stress (Steinberg und Witztum 2002). 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 (Dzau et al. 2006).

Eine Hypertriglyceridämie ist häufig mit Übergewicht/Adipositas, metabolischem Syndrom (erhöhter Taillenumfang, erhöhte TG-Werte, niedriges HDL-C, erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker) oder Diabetes assoziiert (Miller et al. 2011). Erhöhte TG-Werte waren nach erhöhtem Blutdruck die zweithäufigste Komponente des metabolischen Syndroms (74 %) (Miller et al. 2011). Bei Patienten mit metabolischen Syndrom und kardiovaskulärer Erkrankung wurde ebenfalls eine hohe Prävalenz von TG-Spiegeln ≥ 150 mg/dl beobachtet (72 %) (Miller et al. 2011).

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 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 (Sampson et al. 2012). 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 (Nordestgaard und Varbo 2014).

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 (Schwartz et al. 2015).

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 (EMA 2021a). 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 Abschnitt 3.2.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In allen Fällen einer kardiovaskulären Erkrankung wird grundsätzlich eine Änderung des Lebensstils wie Tabakentwöhnung, gesunde Ernährung, mäßiger Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Gewichts- und Blutdruckkontrolle empfohlen (DEGAM 2017). Bei der Behandlung von Hochrisikopatienten ist jedoch eine pharmakologische Therapie mit Statinen zwingend erforderlich. Die Therapie zielt primär auf das LDL-C ab, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren (Toth 2016). Erhöhte LDL-C-Werte und das damit einhergehende kardiovaskuläre Risiko werden mit Statinen und, falls nötig, mit Ezetimib und/oder Proproteinkonvertase 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)] (Mach et al. 2020) (siehe Tabelle 3-A). Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit moderat erhöhten TG-Werten (≥ 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 (Bhatt et al. 2019; EMA 2021b).

Tabelle 3-A: 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.	I	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.	IIa	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.	IIIb	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.	IIIb	C

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 (STADAPHARM 2019a, 2019b). Abgesehen von den Sicherheitsbedenken reduzieren Fibrate als Zusatz zu einer Statin-Hintergrundtherapie nicht das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (Ip et al. 2015; Keene et al. 2014). Eine Ausnahme bildet die spezielle Subgruppe von mit Statinen behandelten Diabetikern mit Hypertriglyceridämie (d. h. ≥ 204 mg/dl) in Kombination mit niedrigem HDL-C (d. h. ≤ 34 mg/dl), die in der ACCORD-Studie Fenofibrat als Zusatz zu Statinen erhielten (Elam et al. 2011; Zhu et al. 2020).

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 (Bhatt et al. 2019) 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Zielpopulation für Icosapent-Ethyl umfasst mit Statinen behandelte erwachsene Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder DM und hohem kardiovaskulärem Risiko mit erhöhten TG-Werten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

In Deutschland gibt es keine flächendeckende, einheitliche periodische Datenerhebung zur Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen und ihrer Risikofaktoren (DEGAM 2017).

Die Prävalenzdaten für Deutschland und seine 16 Bundesländer wurden als Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 – 2012 veröffentlicht (Dornquast et

al. 2016). In dieser Studie wurde anhand von gepoolten Daten aus der landesweiten Telefonbefragung zur Gesundheit in Deutschland die Lebenszeitprävalenz einer schweren kardiovaskulären Erkrankung (selbstberichtete medizinische Diagnose eines Myokardinfarkts, einer anderen koronaren Herzerkrankung, eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz) in der deutschen Bevölkerung geschätzt. Die Lebenszeitprävalenz einer schweren kardiovaskulären Erkrankung betrug 12 % (95 %-KI: 11,6; 12,3) in der Gesamtbevölkerung und lag bei Männern mit 13,3 % (12,7; 13,8) höher als bei Frauen mit 10,7 % (10,2; 11,2). Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz stark an, bei Personen über 80 Jahren auf 45 %, und über alle Altersgruppen hinweg zeigte sich bei Männern durchweg eine höhere Prävalenzrate als bei Frauen.

Tabelle 3-B: Selbstberichtete Lebenszeitprävalenz einer schweren kardiovaskulären Erkrankung nach Alter und Geschlecht

Alter	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	Prozent	95%-KI	Prozent	95%-KI	Prozent	95%-KI
18 – 24	1,1	[0,8; 1,4]	1,3	[0,9; 1,8]	0,9	[0,6; 1,3]
25 – 29	1,4	[1,0; 1,9]	1,6	[0,9; 2,6]	1,1	[0,7; 1,8]
30 – 34	1,8	[1,4; 2,3]	1,7	[1,1; 2,7]	1,8	[1,3; 2,4]
35 – 39	2,6	[2,0; 3,3]	3,5	[2,5; 4,9]	1,7	[1,2; 2,3]
40 – 44	3,2	[2,6; 3,8]	3,7	[2,9; 4,8]	2,6	[1,9; 3,4]
45 – 49	4,9	[4,3; 5,7]	5,5	[4,5; 6,7]	4,3	[3,5; 5,3]
50 – 54	8,5	[7,6; 9,5]	11,1	[9,6; 12,8]	5,8	[4,9; 6,9]
55 – 59	11,8	[10,7; 13,1]	15,6	[13,7; 17,7]	8,1	[6,9; 9,5]
60 – 64	16,3	[14,9; 17,7]	21,6	[19,4; 23,9]	11,1	[9,5; 12,8]
65 – 69	20,9	[19,3; 22,6]	25,6	[23,0; 28,3]	16,5	[14,6; 18,6]
70 – 74	29,4	[27,5; 31,3]	34,7	[31,9; 37,6]	25	[22,5; 27,5]
75 – 79	37,0	[34,5; 39,6]	43,9	[39,9; 48,4]	32,3	[29,1; 35,7]
≥ 80	45,1	[42,2; 48,0]	50	[44,1; 55,0]	42,6	[39,1; 46,2]
Gesamt	12,0	[11,6; 12,3]	13,3	[12,7; 13,8]	10,7	[10,2; 11,2]
Quelle: Dornquast et al. 2016						

Diese publizierten Daten beziehen sich nur auf die selbstberichtete Lebenszeitprävalenz einer schweren kardiovaskulären Erkrankung. Für eine direkte Schätzung der Zielpopulation wurden zwei retrospektive Kohortenstudien auf Basis großer computergestützter Gesundheitsdatenbanken durchgeführt, um die Inzidenz und Prävalenz zu ermitteln:

(1) Eine retrospektive longitudinale Kohortenstudie zur Epidemiologie der Hyperlipidämie in Deutschland auf Basis von Versicherungsdaten des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) (WIG2 2021)

(2) Eine nicht-interventionelle retrospektive Kohortenanalyse des IQVIA™ Disease Analyzer (DA), einer großen Datenbank zu ambulanten Patienten, die die tägliche Routine in Hausarzt- und Facharztpraxen widerspiegelt, zur Beurteilung der in Frage kommenden Patientenpopulation für Icosapent-Ethyl (IQVIA 2021).

Epidemiologie der Hyperlipidämie in Deutschland

Die WIG2-Studie beruht auf anonymisierten Versicherungsdaten für drei Kohorten (2017, 2018, 2019) von erwachsenen Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren. Aufgenommen wurden Patienten, die folgende Auswahlkriterien erfüllten: ununterbrochene Versicherungszeit von 36 Monaten vor und 3 Monaten nach der Aufnahme, Alter ab 18 Jahren, Statinbehandlung in stabiler Dosierung, Diagnose eines Diabetes und/oder einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung und/oder kombinierten Hyperlipidämie sowie keine chronische Nierenerkrankung des Stadiums 4 oder 5. Bei WIG2 handelt es sich um eine longitudinale Datenbank einer (hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität) repräsentativen Stichprobe von rund 4 Millionen krankenversicherten Einwohnern Deutschlands. Sie enthält longitudinal verknüpfbare Versicherungsdaten aus den Jahren 2010 bis 2018. Diese Fallzahl ist ausreichend zur Bestimmung der Größe der Patientenpopulation von Icosapent-Ethyl. Die Daten sind anonymisiert in Bezug auf persönlich identifizierende Informationen des Patienten, des Leistungserbringers und der jeweiligen Krankenkasse.

Die Anzahl der inzidenten und prävalenten Fälle pro Jahr in der deutschen Bevölkerung, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert ist, wurde auf Basis der Fallzahlen in jeder Kohorte geschätzt, wobei eine direkte Standardisierung nach Alter und Geschlecht vorgenommen wurde.

Patientenauswahl

Tabelle 3-C zeigt die Auswahl der Studienpopulationen für die drei Kohorten. Die Indexperiode umfasste im Mittel 3.354.802 Versicherte pro Kohorte. Davon wurden nach Anwendung aller Auswahlkriterien im Durchschnitt 194.306 Versicherte pro Kohorte über die Jahre 2017 bis 2019 berücksichtigt.

Tabelle 3-C: Patientenauswahl in der WIG2-Studie

Einschluss-/Ausschlusskriterium	Kohorte		
	2017	2018	2019
Im Indexzeitraum versichert	3.441.770	3.357.574	3.265.063
36 Monate ununterbrochene Versicherung vor dem Indexdatum	3.178.574	3.129.954	3.056.950
3 Monate ununterbrochene Versicherung nach dem Indexdatum	3.150.620	3.102.697	3.031.945
Versicherter ≥ 18 Jahre alt	2.700.269	2.669.325	2.615.563
Versicherter in stabiler Statin-Behandlung	231.708	241.800	255.337

Einschluss-/Ausschlusskriterium	Kohorte		
	2017	2018	2019
Mit Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Erkrankung und kardiovaskulären Risikofaktoren	194.881	203.474	213.356
Ohne chronische Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5	185.155	193.740	204.023
Quelle: WIG2 2021			

Inzidenz und Prävalenz

Tabelle 3-D zeigt die geschätzte Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit Hyperlipidämie und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und kardiovaskulären Risikofaktoren in jeder der drei Kohorten. Die Anzahl von inzidenten Fällen in jeder Kohorte stieg von insgesamt 17.992 im Jahr 2017 auf 18.355 (2018) bis 19.421 im Jahr 2019 an. Auf dieser Grundlage wurde die Anzahl von inzidenten Fällen in der GKV (Patienten pro 100.000 Versicherte) auf insgesamt 415.355 (682,6) im Jahr 2017, 424.541 (692,6) im Jahr 2018 und 452.229 (736,4) im Jahr 2019 geschätzt. Ausführlichere Tabellen mit Schätzungen nach Alter und Geschlecht sind im Bericht beigefügt (WIG2 2021).

Tabelle 3-D: Extrapolation der Inzidenz und Prävalenz von Hyperlipidämie auf die GKV-Population von WIG2

Kriterium	Kohorte		
	2017	2018	2019
Anzahl Versicherte in WIG2 Datenbank	2.700.269	2.669.325	2.615.563
Anzahl Versicherte in der GKV	60.846.486	61.293.898	61.414.285
Inzidenz			
Anzahl in WIG2 Datenbank	17.992	18.355	19.421
Geschätzte Anzahl Patienten in der GKV	415.355	424.541	452.229
Anzahl/100.000 GKV-Versicherte	682,6	692,6	736,4
Prävalenz			
Anzahl in WIG2 Datenbank (= Anzahl Patienten ohne chronische Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5 aus Tabelle 3-C)	185.155	193.740	204.023
Geschätzte Anzahl Patienten in der GKV	4.429.080	4.625.422	4.877.670
Anzahl /100.000 GKV-Versicherte	7279,1	7546,3	7942,2
Quelle: WIG2 2021			

Laut WIG2 betrug die Anzahl der Patienten in der GKV, die im Jahr 2019 eine mit Statinen behandelte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, schätzungsweise insgesamt 4.877.670. Dieser Schätzwert bezieht sich auf sämtliche Patienten unabhängig von ihren Triglyceridwerten. Die

WIG2-Daten liefern eine Schätzung der (jährlichen) Inzidenz und Prävalenz von mit Statinen behandelter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, erfassen jedoch nicht die TG-Werte, woraus sich die Notwendigkeit ergibt, diese Information aus anderen Datenbanken zu ergänzen. Aus diesem Grund wurde eine nicht-interventionelle Datenbankstudie mit Daten aus dem IQVIA™ Disease Analyzer (DA) durchgeführt.

Die Datenbank Disease Analyzer umfasst ein repräsentatives Panel von über 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzten (Allgemeinärzten und Fachärzten) in ganz Deutschland. Die Daten werden über Schnittstellen direkt aus den Praxiscomputern generiert und liefern Informationen über Krankheiten und Therapien aus der täglichen Routine. Aus Datenschutzgründen werden die Daten vor der Übertragung verschlüsselt. Die Stichprobenziehung der Praxen erfolgt auf Basis der Verteilung der Praxen nach Region, Fachrichtung und Altersgruppen der Ärzte in Deutschland, wobei die Stichprobe jährlich aktualisiert wird (Rathmann et al. 2018). Die Datenbank enthält Daten von insgesamt über 20 Millionen anonymisierten Elektronischen Patientenakten mit einer Historie von bis zu 28 Jahren. Berücksichtigt wurden Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Typ-2-Diabetes mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor im Zeitraum 2018 bis 2019. Der Disease Analyzer wurde als Quelle für epidemiologische Daten mehrfach validiert. Im Jahr 2009 wurde über einen Vergleich der Diagnosen aus dem Disease Analyzer mit externen Referenzdaten für inzidente Krebserkrankungen festgestellt, dass der Disease Analyzer ausreichend valide und repräsentativ für Krebspatienten in Deutschland war (Becher et al. 2009). Eine erneute Überprüfung der Repräsentativität für Krebs, diesmal mit Ausweitung auf andere relevante Erkrankungen einschließlich Demenz und Diabetes, ergab eine gute Übereinstimmung der Inzidenz bzw. Prävalenz von bedeutenden chronischen Erkrankungen (Krebs, Demenz, Diabetes) zwischen der ambulanten Disease Analyzer-Datenbank und deutschen Referenzdaten und zeigte, dass der Disease Analyzer für pharmakoepidemiologische Studien in Deutschland in hohem Maß geeignet ist (Rathmann et al. 2018). Da es für Deutschland keine unabhängige Quelle für deskriptive epidemiologische Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen gibt, konnte die Repräsentativität des Disease Analyzer für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht direkt untersucht werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass die bisherigen Verschreibungsdaten des Disease Analyzer mit dem nationalen Arzneimittelverordnungsreport vergleichbar waren. Des Weiteren hat sich das Stichprobenverfahren für die Panel-Praxen als angemessen erwiesen (Becher et al. 2009). Daher ist die Annahme gerechtfertigt, dass der Disease Analyzer auch für kardiovaskuläre Erkrankungen als eine der wichtigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland repräsentative und valide epidemiologische Daten liefert.

Die DA-Datenbank wurde für den Studienzeitraum von Januar bis Dezember 2019 ausgewertet. Einbezogen wurden Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder T2DM und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Diese Gruppe wurde weiter eingegrenzt auf Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten von ≥ 150 mg/dl, und von diesen wurden wiederum Patienten ausgewählt, die für mindestens drei Monate mit Statinen behandelt wurden. Mit Blick auf die Fachrichtungen wurden hausärztliche und kardiologische Praxen einbezogen. Alle Patienten der DA-Datenbank, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden separat nach den beiden Arten von Praxen gezählt. Die Schätzwerte für die deutsche

Bevölkerung wurden durch Multiplikation der Patientenzahlen mit separaten Hochrechnungsfaktoren für Hausärzte und Kardiologen gewonnen, die den Anteilen dieser Praxen im DA-Datenpanel entsprachen.

Im Jahr 2019 wurden in der Datenbank insgesamt 283.484 Patienten mit Diagnose (kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung) in einer Hausarztpraxis und 46.374 Patienten mit entsprechender Diagnose in einer kardiologischen Praxis ermittelt. Nach Anwendung aller Einschlusskriterien waren 27.815 Patienten in Hausarztpraxen und 414 Patienten in kardiologischen Praxen mit erhöhten Triglyceridwerten von ≥ 150 mg/dl und Statinbehandlung übrig. Nach Anwendung der Hochrechnungsfaktoren zur Ermittlung der Schätzwerte für die Prävalenz in der deutschen GKV-Population wurde die Anzahl der Patienten mit einer Diagnose von kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung in Deutschland auf 11.927.026 geschätzt. Davon hatten 5.304.356 Patienten (44,5 %) dokumentierte Triglyceridwerte. Die Triglyceridwerte waren bei 2.141.943 dieser Patienten erhöht (≥ 150 mg/dl) und damit bei 18,0 % der Patienten mit Diagnose (kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung). Betrachtet man Triglyceridwerte im Bereich ≥ 150 mg/dl und <500 mg/dl, ergibt sich eine Schätzung von 2.061.619 und ein Anteil von 17,3 % der Patienten mit Diagnose.

Von den Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten erhielten 1.044.522 eine Statinbehandlung.

Bei Übertragung des in der Disease Analyzer-Datenbank ermittelten Anteils der Patienten mit erhöhten Triglyceriden (≥ 150 mg/dl) von 18,0 % auf WIG2 ergibt sich ein Schätzwert von 877.981 Patienten in der GKV im Jahr 2019. Bei Betrachtung des Anteils der Patienten mit Triglyceridwerten im Bereich ≥ 150 mg/dl und <500 mg/dl ergibt sich eine Patientenzahl von 843.837 für das Jahr 2019.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Zeitraum 2017 bis 2019 sind sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der mit Statinen behandelten Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor in der GKV gestiegen. Um die Veränderungen in der nahen Zukunft zu prognostizieren, wurde angenommen, dass sich diese Steigerungen mit der gleichen jährlichen Wachstumsrate fortsetzen werden. Daher wurde die jährliche Wachstumsrate zwischen 2017 und 2019 berechnet und für die Hochrechnung der Schätzungen für die Jahre 2020 bis 2025 herangezogen.

Tabelle 3-E zeigt, dass die Zahl der inzidenten Fälle pro Jahr in der GKV-Population von 465.234 im Jahr 2020 auf 536.088 im Jahr 2025 ansteigen wird. Entsprechend wird die Zahl der prävalenten Fälle von 5.037.078 im Jahr 2020 auf 5.915.755 im Jahr 2025 steigen.

Tabelle 3-E: Historische Veränderung der Inzidenz und Prävalenz und Prognose für die nächsten fünf Jahre

Veröffentlichte Daten			Prognose					
2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz^a								
415.355	424.541	452.229	465.234	478.613	492.377	506.536	521.103	536.088
Prävalenz^b								
4.429.080	4.625.422	4.877.670	5.037.078	5.201.696	5.371.694	5.547.248	5.728.539	5.915.955
a: Jährliche Wachstumsrate Inzidenz (2017-2019):								
$\sqrt[3]{\frac{\text{Fallzahlen Inzidenz 2019}}{\text{Fallzahlen Inzidenz 2017}}} - 1 = 0,02875$								
b: Jährliche Wachstumsrate Prävalenz (2017 – 2019):								
$\sqrt[3]{\frac{\text{Fallzahlen Prävalenz 2019}}{\text{Fallzahlen Prävalenz 2017}}} - 1 = 0,03268$								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Icosapent-Ethyl	956.948 – 995.670	843.837 – 877.981
Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation: $(1/\text{Anteil der GKV-Versicherten}) \times \text{Anzahl der GKV-Patienten}$ Anteil der GKV-Versicherten: 88,18 % (GKV-Spitzenverband 2021)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation für Icosapent-Ethyl umfasst schätzungsweise von 843.837 – 877.981 GKV-Patienten basierend auf den Ergebnissen der beschriebenen Datenbankstudien von WIG2 (WIG2 2021) in Kombination mit dem Anteil der Patienten mit erhöhten Triglyceriden aus der IQVIA™ Disease Analyzer-Studie (IQVIA 2021). Zur Berechnung aller Patienten in der Zielpopulation erfolgte die Hochrechnung mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten von 88,18 % (GKV-Spitzenverband 2021).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Icosapent-Ethyl	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])	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	843.837 – 877.981

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Bezug auf eine 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]) bei der Behandlung mit Icosapent-Ethyl vorliegt, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und beträgt 843.837 – 877.981 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des medizinischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurden Leitlinien verwendet. Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden den Fachinformationen für die jeweiligen Wirkstoffe entnommen.

Für die Beschreibung der Epidemiologie des kardiovaskulären Risikos und die Ermittlung der Größe der Zielpopulation wurden Daten aus WIG2 und dem IQVIA™ Disease Analyzer sowie aus der Literatur verwendet (IQVIA 2021; WIG2 2021).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Basics GmbH 2018. *Fachinformation PRAVA BASICS 10 mg Tabletten PRAVA BASICS 20 mg Tabletten PRAVA BASICS 40 mg Tabletten* (Stand: Januar 2018).
2. Becher H., Kostev K. und Schröder-Bernhardi, D. 2009. *Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 47 (10), S. 617–626.
3. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E., Cushman M., Das S. R., Deo R., Ferranti S. D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C. R., Jiménez M. C., Jordan L. C., Judd S. E., Lackland D., Lichtman J. H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C. T., Mackey R. H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Palaniappan L., Pandey D. K., Thiagarajan R. R., Reeves M. J., Ritchey M., Rodriguez C. J., Roth G. A., Rosamond W. D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C. W., Turner M. B., Virani S. S., Voeks J. H., Willey J. Z., Wilkins J. T., Wu J. H., Alger H. M., Wong S. S. und Muntner, Paul 2017. *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation 135 (10), S. e146-e603.
4. betapharm 2018. *Fachinformation Lovabeta 10 mg Tabletten Lovabeta 20 mg Tabletten Lovabeta 40 mg Tabletten* (Stand: Januar 2018).
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. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) 2017. *Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (S3-Leitlinie): AWMF-*

- Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19.* Verfügbar unter:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024l_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf, abgerufen am: 26.01.2021.
7. Diederichs C., Mühlenbruch K., Lincke H.-O., Heuschmann P. U., Ritter M. A. und Berger, Klaus 2011. *Predictors of dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Münster stroke registry.* Deutsches Arzteblatt international 108 (36), S. 592–599.
 8. Donnan G. A., Fisher M., Macleod M. und Davis, Stephen M. 2008. *Stroke.* Lancet (London, England) 371 (9624), S. 1612–1623.
 9. Dornquast C., Kroll L. E., Neuhauser H. K., Willich S. N., Reinhold T. und Busch, Markus A. 2016. *Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease.* Deutsches Arzteblatt international 113 (42), S. 704–711.
 10. Dzau V. J., Antman E. M., Black H. R., Hayes D. L., Manson J. E., Plutzky J., Popma J. J. und Stevenson, William 2006. *The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease).* Circulation 114 (25), S. 2850–2870.
 11. Einarson T. R., Acs A., Ludwig C. und Panton, Ulrik H. 2018. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017.* Cardiovascular diabetology 17 (1), S. 83.
 12. Elam M., Lovato L. C. und Ginsberg, Henry 2011. *Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective.* Current opinion in lipidology 22 (1), S. 55–61.
 13. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Summary of opinion.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vazkepa_en.pdf, abgerufen am: 03.02.2021.
 14. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Icosapent-Ethyl (Stand: Juli 2021).* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 02.08.2021.
 15. Gattringer T., Niederkorn K., Seyfang L., Seifert-Held T., Simmet N., Ferrari J., Lang W., Brainin M., Willeit J., Fazekas F. und Enzinger, Christian 2014. *Myocardial infarction as a complication in acute stroke: results from the austrian stroke unit registry.* Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 37 (2), S. 147–152.
 16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2021. *Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10.* Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=516:38908533D>, abgerufen am: 29.01.2021.
 17. GKV-Spitzenverband 2021. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: Juli 2021.* Verfügbar unter: **[Online-Adresse fehlt!]**, abgerufen am: 27.07.2021.
 18. Hexal AG 2018. *Fachinformation SimvaHEXAL Filmtabletten (Stand: Mai 2018).* Verfügbar unter:

- https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/2018_09_simvastatin_hx_fi.pdf,
abgerufen am: 15.01.2021.
19. Hexal AG 2019a. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL 80 mg Retardtabletten (Stand: Juni 2019)*. Verfügbar unter:
https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/fluvastatin_hx_80mg-1575527826.pdf,
abgerufen am: 15.01.2021.
 20. Hexal AG 2019b. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL Hartkapseln (Stand: Juni 2019)*. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/fuvastatin_hx_20_40mg-1575961254.pdf, abgerufen am: 15.01.2021.
 21. Hexal AG 2019c. *Fachinformation RosuHEXAL Filmtabletten (Stand: September 2019)*. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012445_spc_it_v2-1570719173.pdf, abgerufen am: 23.07.2021.
 22. Ip C., Jin D., Gao J., Meng Z., Meng J., Tan Z., Wang J. und Geng, Deng-feng 2015. *Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials*. International journal of cardiology 191 (k. A.), S. 138–148.
 23. IQVIA 2021. *DiseaseAnalyzer Study. Data on File*.
 24. Jungbauer J., Cramon D. Y. von und Wilz, G. 2003. *Langfristige Lebensveränderungen und Belastungsfolgen bei Ehepartnern von Schlaganfallpatienten*. Der Nervenarzt 74 (12), S. 1110–1117.
 25. Keene D., Price C., Shun-Shin M. J. und Francis, Darrel P. 2014. *Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients*. BMJ (Clinical research ed.) 349 (k. A.), S. g4379.
 26. Leon B. M. und Maddox, Thomas M. 2015. *Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research*. World journal of diabetes 6 (13), S. 1246–1258.
 27. Liao J., O'Donnell M. J., Silver F. L., Thiruchelvam D., Saposnik G., Fang J., Gould L., Mohamed N. und Kapral, M. K. 2009. *In-hospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study*. European journal of neurology 16 (9), S. 1035–1040.
 28. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M., Jamison D. T. und Murray, Christopher J. L. 2006. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet (London, England) 367 (9524), S. 1747–1757.
 29. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., Backer G. G. de, Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L. und Wiklund, Olov 2020. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. European Heart Journal 41 (1), S. 111–188.
 30. Matheus A. S. d. M., Tannus L. R. M., Cobas R. A., Palma C. C. S., Negrato C. A. und Gomes, Marilia de Brito 2013. *Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update*. International journal of hypertension 2013 (-), S. 653789.

31. 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.
32. Nordestgaard B. G. und Varbo, Anette 2014. *Triglycerides and cardiovascular disease*. *Lancet* (London, England) 384 (9943), S. 626–635.
33. Rathmann W., Bongaerts B., Carius H.-J., Kruppert S. und Kostev, Karel 2018. *Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database*. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 56 (10), S. 459–466.
34. Recordati Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Pitavastatin* (Stand: Juni 2015).
35. Sampson U. K., Fazio S. und Linton, MacRae F. 2012. *Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges*. *Current atherosclerosis reports* 14 (1), S. 1–10.
36. Schwartz G. G., Abt M., Bao W., DeMicco D., Kallend D., Miller M., Mundl H. und Olsson, Anders G. 2015. *Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins*. *Journal of the American College of Cardiology* 65 (21), S. 2267–2275.
37. STADAPHARM 2015. *Fachinformation Simvastatin* (Stand: September 2015). Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/simvastatinstada5mg-10mg-20mg-40mgfilmtabletten.pdf>, abgerufen am: 10.08.2020.
38. STADAPHARM 2019a. *Fachinformation Atorvastatin STADA* (Stand: März 2019). Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/atorvastatinstada10204080mgfilmtabletten.pdf>, abgerufen am: 23.07.2021.
39. STADAPHARM 2019b. *Fachinformation Fenofibrat STADA* (Stand: Mai 2019). Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/fenofibratstada.pdf>, abgerufen am: 05.08.2020.
40. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101187015.html>, abgerufen am: 13.07.2020.
41. Steinberg D. und Witztum, Joseph L. 2002. *Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis?* *Circulation* 105 (17), S. 2107–2111.
42. Teasell R. W. 1992. *Long-Term Sequelae of Stroke: How should you handle stroke complications?* *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 38 (k. A.), S. 381–388.
43. Toth P. P. 2016. *Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease*. *Vascular health and risk management* 12 (2016), S. 171–183.
44. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung GmbH (WIG2) 2021. *STUDIENBERICHT Epidemiologie von Hyperlipidämie in*

Deutschland: Eine retrospektive longitudinale Kohortenstudie basierend auf Versicherungsdaten. Data on File.

45. Zhu L., Hayen A. und Bell, Katy J. L. 2020. *Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study.* Cardiovascular diabetology 19 (1), S. 28.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären	Kontinuierlich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	ren Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden			
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365	1
Fenofibrat ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären	Kontinuierlich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Risiko und erhöhten Triglyceriden			
<p>1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).</p> <p>2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1) (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).</p> <p>3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)</p> <p>4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).</p> <p>5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).				
7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)				
8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).				
9: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020) 				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
HDL: High-Density-Lipoprotein; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Um das kardiovaskuläre Risiko bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten zu senken, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben bei erhöhten Triglyzeriden und etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, ist eine kontinuierliche Behandlung erforderlich. Bei allen Behandlungsoptionen ist eine tägliche Einnahme erforderlich, wobei die Anzahl der täglichen Gaben vom jeweiligen Arzneimittel abhängig ist. Da Icosapent-Ethyl für mit Statinen behandelte

erwachsene Patienten angezeigt ist, wird die Statin-Hintergrund-Therapie für das zu bewertende Arzneimittel nicht berücksichtigt. Außerdem sind der Behandlungsmodus und die Dosierung die gleiche wie für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da die beiden Fibrate Bezafibrat und Gemfibrozil in Kombination mit Statinen nicht angezeigt sind, werden sie in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt (1 A Pharma GmbH 2016; PFIZER 2021; STADAPHARM 2017). Auch wenn basierend auf der Fachinformation der Einsatz von Fenofibrat in Kombination mit Statinen sehr begrenzt ist, wird es der Vollständigkeit halber dargestellt (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020).

Detaillierte Angaben zum Behandlungsmodus können der jeweiligen Fachinformation entnommen werden (ALIUD PHARMA 2018; Basics GmbH 2018; betapharm 2018; EMA 2021; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2017, 2020; Hexal AG 2019; ratiopharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015; STADAPHARM 2015, 2019).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden		
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
Fenofibrat ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Kontinuierlich	365
<p>1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).</p> <p>2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1) (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).</p> <p>3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)</p> <p>4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter)</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).</p> <p>5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).</p> <p>7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)</p> <p>8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).</p> <p>9: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird <p>bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020)</p>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl</i></p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
HDL: High-Density-Lipoprotein; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	1.996 mg	= $365 \times 2 \times 2 \times 998 \text{ mg} = 1.457.080 \text{ mg}$ (1.460 Weichkapseln)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung	365	10 mg – 80 mg	= $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ (365 Filmtabletten à 10 mg, 182,5 DDD)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden			bis 365 × 80 mg = 29.200 mg (365 Filmtabletten à 80 mg, 1.460 DDD)
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	20 mg – 80 mg	= 365 × 20 mg = 7.300 mg (365 Hartkapseln à 20 mg, 121,67 DDD) bis 365 × 2 × 40 mg = 29.200 mg (730 Hartkapseln à 40 mg oder 365 Retardtabletten à 80 mg, 486,67 DDD)
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	20 mg – 80 mg	= 365 × 20 mg = 7.300 mg (365 Tabletten à 20 mg, 162,22 DDD) bis 365 × 2 × 40 mg = 29.200 mg (730 Tabletten à 40 mg, 648,88 DDD)
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	1 mg – 4 mg	= 365 × 1 mg = 365 mg (365 Filmtabletten à 1 mg, 182,5 DDD) bis 365 × 4 mg = 1.460 mg (365 Filmtabletten à 4 mg, 730 DDD)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	10 mg – 40 mg	= 365 × 10 mg = 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg, 121,67 DDD) bis 365 × 40 mg = 14.600 mg (365 Filmtabletten à 40 mg, 486,67 DDD)
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	5 mg – 40 mg	= 365 × 5 mg = 1.825 mg (365 Filmtabletten à 5 mg, 182,5 DDD) bis 365 × 40 mg = 14.600 mg (365 Filmtabletten à 40 mg, 1.460 DDD)
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	20 mg – 40 mg	= 365 × 20 mg = 7.300 mg (365 Filmtabletten à 20 mg, 243,33 DDD) bis 365 × 40 mg = 14.600 mg (365 Filmtabletten à 40 mg, 486,67 DDD)
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären	365	10 mg	= 365 × 10 mg = 3.650 mg (365 Tabletten, 365 DDD)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	ren Risiko und erhöhten Triglyceriden			
Fenofibrat ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	365	145 mg (Nanopartikel) oder 160 mg (mikronisiert) oder 200 mg (mikronisiert) bis zu 250 mg (nicht-mikronisiert)	= 365 × 145 mg = 52,925 g (365 Filmtabletten à 145 mg) bis zu 365 × 250 mg = 91,25 g (365 Hartkapseln à 250 mg; 365 DDD)

1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).

2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1) (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).

3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)

4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).

5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>(z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).</p> <p>7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)</p> <p>8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).</p> <p>9: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird <p>bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020)</p>				
<p>DDD: Definierte Tagesdosis; HDL: High-Density-Lipoprotein; g: Gramm; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit;</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; TC: Gesamtcholesterin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum durchschnittlichen Verbrauch pro Patient basieren auf den Angaben in der jeweiligen Fachinformation (ALIUD PHARMA 2018; Basics GmbH 2018; betapharm 2018; EMA 2021; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2017, 2020; Hexal AG 2019; ratiopharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015; STADAPHARM 2015, 2019).

Zusätzlich werden im Folgenden definierte Tagesdosen (DDD) entsprechend der aktuellen amtlichen Version der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit DDD Informationen für Deutschland (BfArM 2021) dargestellt. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA werden die Jahrestherapiekosten mit den Angaben zu Dosierung und Verbrauch aus der jeweiligen Fachinformation berechnet.

Dies liegt daran, dass die DDD auf einer angenommenen mittleren täglichen Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen basiert. Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine mathematische Maßeinheit darstellt und nicht zwangsläufig der tatsächlichen Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines im Einzelfall verordneten Arzneimittels entsprechen muss.

Zu bewertendes Arzneimittel

Icosapent-Ethyl

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich jeweils 2 Weichkapseln à 998 mg (EMA 2021). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 1.457.080 mg ($=365 \times 2 \times 2 \times 998$ mg) oder 1.460 Weichkapseln. Für Deutschland wurde keine spezifische DDD festgelegt (BfArM 2021).

Da Icosapent-Ethyl für mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten angezeigt ist, wird die Statin-Hintergrund-Therapie für das zu bewertende Arzneimittel nicht berücksichtigt. Außerdem sind der Behandlungsmodus und die Dosierung die gleiche wie für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut der Definition des G-BA (siehe Abschnitt 3.1.1) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“. Die Art und Dosierung der Therapie sind damit patientenindividuell. Im Folgenden werden jeweils die minimale und maximale Dosierung aus der Fachinformation berücksichtigt.

Atorvastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten Atorvastatin einmal täglich in einer oralen Dosierung von 10 mg – 80 mg täglich (STADAPHARM 2019). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 3.650 mg (= 365×10 mg) bis 29.200 mg (= 365×80 mg), entsprechend 365 Filmtabletten à 10 mg oder 80 mg. Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Atorvastatin 20 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 182,5 DDD (= 3.650 mg / 20 mg) bis 1.460 DDD (= 29.200 mg / 20 mg).

Fluvastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten – in Abhängigkeit vom Therapieregime und pharmazeutischen Form – Fluvastatin ein- oder zweimal täglich in einer oralen Dosierung von 20 mg – 80 mg täglich (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 7.300 mg (= 365×20 mg, 365 Hartkapseln à 20 mg) bis 29.200 mg ($365 \times 2 \times 40$ mg, 730 Hartkapseln à 40 mg, oder 365×80 mg, 365 Retardtabletten à 80 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fluvastatin 60 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 121,67 DDD (= 7.300 mg / 60 mg) bis 486,67 DDD (= 29.200 mg / 60 mg).

Lovastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten – in Abhängigkeit vom Therapieregime und pharmazeutischen Form – Lovastatin ein- oder zweimal täglich in einer oralen Dosierung von 20 mg – 80 mg pro Tag (betapharm 2018). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 7.300 mg (= 365×20 mg, 365 Tabletten à 20 mg) bis 29.200 mg ($365 \times 2 \times 40$ mg, 730 Tabletten à 40 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Lovastatin 45 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 162,22 DDD (= 7.300 mg / 45 mg) bis 648,88 DDD (= 29.200 mg / 45 mg).

Pitavastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten Pitvastatin einmal täglich in einer oralen Dosierung von 1 mg – 4 mg pro Tag (Recordati Pharma GmbH 2015). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 365 mg (= 365×1 mg, 365 Filmtabletten à 1 mg) bis 1.460 mg (365×4 mg, 365 Filmtabletten à 4 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Pitavastatin 2 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 185,5 DDD (= 365 mg / 2 mg) bis 730 DDD (= 1.460 mg / 2 mg).

Pravastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten Pravastatin einmal täglich in einer oralen Dosierung von 10 mg – 40 mg pro Tag (Basics GmbH 2018). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 3.650 mg (= 365×10 mg, 365 Filmtabletten à 10 mg) bis 14.600 mg (365×40 mg, 365 Tabletten à 40 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Pravastatin 30 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 121,67 DDD (= 3.650 mg / 30 mg) bis 486,67 DDD (= 14.600 mg / 30 mg).

Rosuvastatin

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten Rosuvastatin einmal täglich in einer oralen Dosierung von 5 mg – 40 mg pro Tag (Hexal AG 2019). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 1.825 mg (= 365×5 mg, 365 Filmtabletten à 5 mg) bis 14.600 mg (365×40 mg, 365 Filmtabletten à 40 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Rosuvastatin 10 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 182,5 DDD (= 1.825 mg / 10 mg) bis 1.460 DDD (= 14.600 mg / 10 mg).

Simvastatin

Entsprechend der Fachinformation, kann Simvastatin in einem Dosierungsbereich von 5 mg – 80 mg pro Tag gegeben werden (STADAPHARM 2015). Im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Simvastatin in einer empfohlenen oralen Dosierung von 20 mg – 40 mg pro Tag (STADAPHARM 2015), was einem jährlichen Verbrauch von 7.300 mg (= 365×20 mg, 365 Filmtabletten à 20 mg) bis 14.600 mg (365×40 mg, 365 Filmtabletten à 40 mg) entspricht. Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Simvastatin 30 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 243,33 DDD (= 7.300 mg / 30 mg) bis 486,67 DDD (= 14.600 mg / 30 mg).

Ezetimib

Entsprechend der Fachinformation, erhalten die Patienten Ezetimib einmal täglich in einer oralen Dosierung von 10 mg pro Tag (HEUMANN PHARMA 2017). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 3.650 mg (= 365×10 mg, 365 Tabletten à 10 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ezetimib 10 mg (BfArM 2021). Dies ergibt einen durchschnittlichen jährlichen Verbrauch pro Patient von 365 DDD (= 3.650 mg / 10 mg).

Fenofibrat

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten Fenofibrat – in Abhängigkeit von der pharmazeutischen Form – in einer oralen Dosierung von 145 mg (Nanopartikel), 160 mg (mikronisiert), 200 mg (mikronisiert) oder 250 mg (nicht-mikronisiert) pro Tag (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020). Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von 52,925 g (= 365×145 mg, 365 Filmtabletten à 145 mg) bis zu 91,25 g (= 365×250 mg, 365 Hartkapseln à 250 mg). Entsprechend der amtlichen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fenofibrat 0,2 g für mikronisierte Produkte und 0,25 g für nicht-mikronisierte Produkte (BfArM 2021).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Icosapent-Ethyl (Vazkepa, Amarin Germany), PZN 16924858	268,96 € (998 mg Weichkapseln, 120 Stück)	252,91 € [1,77 € ¹ ; 14,28 € ²]
Atorvastatin (ATORVASTATIN STADA 10 mg Filmtabletten, Stadapharm), PZN 09231422	12,92 € (10 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 13,72 €)	11,74 € [1,77 € ¹ ; 0,21 € ²]
Atorvastatin (ATORVASTATIN STADA 80 mg Filmtabletten, Stadapharm), PZN 09327702	24,41 € (80 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 30,18 €)	26,90 € [1,77 € ¹ ; 1,51 € ²]
Fluvastatin (FLUVASTATIN-ratiopharm, 20 mg Hartkapseln, Holsten Pharma), PZN 06784758	19,09 € (20 mg Hartkapseln, 100 Stück, Festbetrag: 14,49 €)	12,45 € [1,77 € ¹ ; 0,27 € ²]
Fluvastatin (FLUVASTATIN AL 80 mg Retardtabletten, Aliud), PZN 06581908	23,36 € (80 mg Retard-Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 23,36 €)	20,62 € [1,77 € ¹ ; 0,97 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetz- lich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lovastatin (LOVABETA 20 mg Tabletten, betapharm), PZN 00437524	16,67 € (20 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 16,67 €)	14,45 € [1,77 € ¹ ; 0,45 € ²]
Lovastatin (LOVABETA 40 mg Tabletten, betapharm), PZN 00437671	22,06 € (40 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 22,06 €)	19,42 € [1,77 € ¹ ; 0,87 € ²]
Pitavastatin (LIVAZO 1 mg Filmtabletten, Recodati), PZN 11613906	44,38 € (1 mg Filmtabletten, 30 Stück, Festbetrag: 12,88 €)	10,97 € [1,77 € ¹ ; 0,14 € ²]
Pitavastatin (LIVAZO 4 mg Filmtabletten, Recodati), PZN 11613929	73,21 € (4 mg Filmtabletten, 30 Stück, Festbetrag: 17,03 €)	14,79 € [1,77 € ¹ ; 0,47 € ²]
Pravastatin (PRAVA BASICS 10 mg Tabletten, Basics), PZN 03164156	14,48 € (10 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 14,49 €)	12,45 € [1,77 € ¹ ; 0,27 € ²]
Pravastatin (PRAVA BASICS 40 mg Tabletten, Basics), PZN 03164854	21,41 € (40 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 21,43 €)	18,84 € [1,77 € ¹ ; 0,82 € ²]
Rosuvastatin (ROSUHEXAL 5 mg Filmtabletten, Hexal), PZN 13569664	14,49 € (5 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 14,49 €)	12,45 € [1,77 € ¹ ; 0,27 € ²]
Rosuvastatin (ROSUHEXAL 40 mg Filmtabletten, Hexal), PZN 13569753	31,98 € (40 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 31,98 €)	28,55 € [1,77 € ¹ ; 1,66 € ²]
Simvastatin (SIMVASTATIN STADA 20 mg Filmtabletten, Stadapharm), PZN 04124302	14,02 € (20 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 16,67 €)	14,45 € [1,77 € ¹ ; 0,45 € ²]
Simvastatin (SIMVASTATIN STADA 40 mg Filmtabletten, Stadapharm), PZN 04124331	18,31 € (40 mg Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 21,43 €)	18,84 € [1,77 € ¹ ; 0,82 € ²]
Ezetimib (EZETIMIB Heumann 10 mg Tabletten, Heumann), PZN 13706581	31,73 € (10 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 45,43 €)	40,94 € [1,77 € ¹ ; 2,72 € ²]
Atorvastatin/Ezetimib (ATORIMIB 10 mg/10 mg Tabletten, Apontis Pharma), PZN 15387217	73,17 € (10 mg Ezetimib + 10 mg Atorvastatin Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 73,17 €)	66,49 € [1,77 € ¹ ; 4,91 € ²]
Atorvastatin/Ezetimib (ATORIMIB 10 mg/80 mg Tabletten, Apontis Pharma), PZN 15387312	74,67 € (10 mg Ezetimib + 80 mg Atorvastatin Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 74,67 €)	67,87 € [1,77 € ¹ ; 5,03 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rosuvastatin/Ezetimib (ROSUVASTATIN/Ezetimib Elpen 5 mg/10 mg Filmtabl., Elpen Pharmac.), PZN 16388578	73,20 € (10 mg Ezetimib + 5 mg Rosuvastatin Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 73,36 €)	66,66 € [1,77 € ¹ ; 4,93 € ²]
Rosuvastatin/Ezetimib (ROSUVASTATIN/Ezetimib Elpen 40 mg/10 mg Filmtabl., Elpen Pharmac.), PZN 16388638	75,11 € (10 mg Ezetimib + 40 mg Rosuvastatin Filmtabletten, 100 Stück, Festbetrag: 75,27 €)	68,42 € [1,77 € ¹ ; 5,08 € ²]
Simvastatin/Ezetimib (EZETIMIB Simvastatin Zentiva 10 mg/20 mg Tabletten, Zentiva Pharma), PZN 14221147	57,02 € (10 mg Ezetimib + 20 mg Simvastatin Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 73,59 €)	66,87 € [1,77 € ¹ ; 4,95 € ²]
Simvastatin/Ezetimib (Ezetimib Simvastatin Zentiva 10 mg/40 mg Tabletten, Zentiva Pharma), PZN 14221182	58,30 € (10 mg Ezetimib + 40 mg Simvastatin Tabletten, 100 Stück, Festbetrag: 74,14 €)	67,38 € [1,77 € ¹ ; 4,99 € ²]
Fenofibrat (FENOFIBRAT 200 Heumann Hartkapseln, Heumann), PZN 02245148	33,81 € (200 mg Hartkapseln, 100 Stück, Festbetrag: 36,72 €)	32,92 € [1,77 € ¹ ; 2,03 € ²]
Fenofibrat (FENOFIBRAT Ethypharm 250 mg, Ethypharm), PZN 13819345	25,01 € (250 mg Retardkapseln, 100 Stück, Festbetrag: 31,83 €)	28,42 € [1,77 € ¹ ; 1,64 € ²]
1: Apothekenrabatt, 2: Herstellerrabatt Stand Lauer-Taxe: 01.06.2021		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Die in Tabelle 3-6 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Preise und Festbeträge wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.06.2021) entnommen (Lauer-Fischer 2021).

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen, wie z.B. bei ATORVASTATIN STADA 10 mg. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2021; IQWiG 2020).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Risiko und erhöhten Triglyceriden			
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Risiko und erhöhten Triglyceriden			
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0
Fenofibrat ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0	0

1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1) (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).</p> <p>3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)</p> <p>4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).</p> <p>5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).</p> <p>7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)</p> <p>8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer)</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).</p> <p>9: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird <p>bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020)</p>				
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High-Density-Lipoprotein; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Um festzustellen, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV erforderlich sind, wurde die jeweilige Fachinformation sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft. (ALIUD PHARMA 2018; Apontis Pharma GmbH & Co. KG 2021; Basics GmbH 2018; betapharm 2018; ELPEN Pharma GmbH 2021; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2017, 2020; Hexal AG 2019; ratiopharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015; STADAPHARM 2015, 2019; Zentiva Pharma GmbH 2020).

Nach den Vorgaben des G-BA sind zusätzliche notwendige GKV-Leistungen unter folgenden Voraussetzungen zu berücksichtigen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt es auf der Grundlage der Fachinformation regelhafte Unterschiede in der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen oder der Verordnung von sonstigen Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen in direktem Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels stehen.

Medizinische Behandlungskosten, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. Lipidwerte) und ärztliche Honorare werden nicht berücksichtigt.

Im Folgenden wird der Ansatz von GKV-Zusatzleistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Icosapent-Ethyl

Für das zu bewertende Arzneimittel werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Vorgaben des G-BA benötigt (EMA 2021).

Zusätzliche GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut der jeweiligen Fachinformation, werden für Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Stada[®]), Fluvastatin (z.B. Fluvastatin-ratiopharm[®], Fluvastatin AL[®]), Lovastatin (z.B. Lovabeta[®]), Pitavastatin (Livazo[®]), Pravastatin (e.g. Prava Basics[®]), Rosuvastatin (e.g. RosuHEXAL[®]), Simvastatin (Simvastatin STADA[®]), Ezetimib (Ezetimib Heumann[®]), Ezetimib/Atorvastatin (z. B. Atorimib[®]), Ezetimib/Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin/Ezetimib Elpen[®]), Ezetimib/Simvastatin (z. B. Ezetimib Simvastatin Zentiva[®]) und Fenofibrat (z. B. FENOFIBRAT 200 Heumann[®], FENOFIBRAT Ethypharm[®] 250 mg) keine zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Vorgaben des G-BA benötigt. Laut den jeweiligen Fachinformationen gibt es zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede (ALIUD PHARMA 2018; Apontis Pharma GmbH & Co. KG 2021; Basics GmbH 2018; betapharm 2018; ELPEN Pharma GmbH 2021; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2017, 2020; Hexal AG 2019; ratiopharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015; STADAPHARM 2015, 2019; Zentiva Pharma GmbH 2020). Hintergrund ist, dass der Großteil der genannten Wirkstoffe sowohl in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel genutzt wird als auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, weshalb sich die Zusatzleistungen aufheben.

Messungen des Kreatininspiegels oder ärztliche Honorarleistungen, die regelmäßig im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die im Rahmen des Therapiebereichs berücksichtigt werden müssen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risiko	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	kos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden		
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0
Fenofibrat ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behan-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	delten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden		
<p>1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).</p> <p>2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1)(ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).</p> <p>3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)</p> <p>4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).</p> <p>5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)</p>			
<p>8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).</p>			
<p>9: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird <p>bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020)</p>			
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High-Density-Lipoprotein; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Icosapent-Ethyl	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	3.077,11	0	0	3.077,11
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atorvastatin ¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	42,85 – 98,19	0	0	42,85 – 98,19
Fluvastatin ²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	45,44 – 75,26	0	0	45,44 – 75,26
Lovastatin ³	Zielpopulation von Icosapent-	52,74 – 141,77	0	0	52,74 – 141,77

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
	Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden				
Pitavastatin ⁴	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	133,47 – 179,95	0	0	133,47 – 179,95
Pravastatin ⁵	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	45,44 – 68,77	0	0	45,44 – 68,77
Rosuvastatin ⁶	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardio-	45,44 – 104,21	0	0	45,44 – 104,21

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	vaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden				
Simvastatin ⁷	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	52,74 – 68,77	0	0	52,74 – 68,77
Ezetimib ⁸	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	149,43	0	0	149,43
Atorvastatin / Ezetimib ⁹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	242,69 – 247,73	0	0	242,69 – 247,73
Rosuvastatin / Ezetimib ¹⁰	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardio-	243,31 – 249,73	0	0	243,31 – 249,73

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
	vaskulären Risiko bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden				
Simvastatin / Ezetimib ¹¹	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risiko bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	244,08 – 245,94	0	0	244,08 – 245,94
Fenofibrat ¹²	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risiko bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden	103,73	0	0	103,73
Spanne (Statin Monotherapie; Statin + Ezetimib + Fenofibrat)	Zielpopulation von Icosapent-Ethyl: Reduzierung des kardiovaskulären Risiko bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten	42,85 – 433,11	0	0	42,85 – 433,11

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Triglyceriden				
<p>1: Anwendungsgebiet: [...] Die Anwendung von Atorvastatin ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...] Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2019).</p> <p>2: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. [...] Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1) (ALIUD PHARMA 2018; ratiopharm 2018).</p> <p>3: Anwendungsgebiet: Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (betapharm 2018)</p> <p>4: Anwendungsgebiet: [...] angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt (Recordati Pharma GmbH 2015).</p> <p>5: Anwendungsgebiet: [...] Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1) (Basics GmbH 2018).</p> <p>6: Anwendungsgebiet: [...] Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Vorbeugung</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren (Hexal AG 2019).</p> <p>7: Anwendungsgebiet: Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zur Diät, wenn eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...] Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1) (STADAPHARM 2015)</p> <p>8: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetimib [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. [...] Ezetimib [...] ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin, angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] Ezetimib [...] ist, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten (HEUMANN PHARMA 2017).</p> <p>9: Anwendungsgebiet: [...] ist begleitend zu einer Diät als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter und homozygoter, familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die mit Atorvastatin und Ezetimib bereits zusammen als Monopräparate in der gleichen Dosisstärke behandelt werden (Apontis Pharma GmbH & Co. KG 2021).</p> <p>10: Anwendungsgebiet: Rosuvastatin/Ezetimib [...] wird zusätzlich zu einer Diät zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angewendet, die durch die gleichzeitige Gabe der einzelnen Wirkstoffe als separate Präparate in der gleichen Dosierung wie bei der Fixdosiskombination adäquat eingestellt sind (ELPEN Pharma GmbH 2021).</p> <p>11: Anwendungsgebiet: [...] Ezetimib Simvastatin [...] ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin. [...] Ezetimib Simvastatin [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p>[...] Ezetimib Simvastatin [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten (Zentiva Pharma GmbH 2020).</p> <p>12: Anwendungsgebiet: [...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte 					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können (Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2020)					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High-Density-Lipoprotein; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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).

Basierend auf den im Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Daten zu Inzidenz und Prävalenz wurde im Abschnitt 3.2.4 die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 abgeleitet.

Mögliche Faktoren, die die Verschreibung von Icosapent-Ethyl beeinflussen, werden im Folgenden beschrieben.

Patienten- und Arztpräferenzen

Besonders bei der vorliegenden, stark vorbehandelten und häufig multimorbiden Patientenpopulation sind die individuelle Patientensituation, die Therapieerfahrung sowie die Patienten- und Arztpräferenzen für eine Therapieentscheidung relevant.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Icosapent-Ethyl ist die Behandlung bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht indiziert (EMA 2021). Derzeit liegen keine Daten über den Anteil der Patienten in der Indikation vor, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Icosapent-Ethyl oder gegen die in Abschnitt 6.1 der Zusammenfassung der Merkmale aufgeführten sonstigen Bestandteile leiden. Deshalb ist es nicht möglich, diese Kontraindikationen bei der Berechnung des Versorgungsanteils zu berücksichtigen.

Versorgungsanteile

Obwohl zusätzlich zu Statinen und Ezetimib für Patienten der Zielpopulation nur wenige Therapieoptionen zur Reduzierung des kardiovaskulären Risikos zur Verfügung stehen, ist in der Zusammenfassung der genannten Aspekte eine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile bzw. deren Veränderungen nicht möglich.

In der REDUCE-IT-Studie konnte gezeigt werden, dass Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo als Add-On zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos für kardiovaskulären Tod und kardiovaskulärer Ereignisse führt (Bhatt et al. 2019b; Bhatt et al. 2019a).

Basierend auf Ergebnissen der WIG2-Studiengruppe wurden die Kosten des Auftretens von Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Vorhofflimmern, Angina pectoris und Revaskularisationen im Vergleich zum Nicht-Auftreten untersucht.

Aus der WIG2-Datenbank wurden bei Patienten, die gemäß Studienprotokoll im Jahr 2017 die Einschlusskriterien der REDUCE-IT-Studie erfüllen, die Kosten analysiert, die bei den genannten kardiovaskulären Ereignissen mit einer Hospitalisierung und der anschließenden Therapie in den ersten beiden Jahren verbunden sind. Die eingeschlossenen Patienten wurden einer von zwei Gruppen zugeordnet: Patienten, bei denen das jeweilige Ereignis von Interesse innerhalb eines Jahres nach Indexdatum auftrat, und Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Patienten ohne Auftreten des Ereignis wurden mittels Propensity Score Matching mit Patienten mit Auftreten des Ereignis gepaart. Die dazu ermittelten Propensity Scores wurden durch logistische Regressionen berechnet und bezüglich potentieller Störfaktoren (Kosten, Komorbiditäten und verschriebene Medikamente während des Referenzzeitraums, Alter und Geschlecht zum Indexdatum) korrigiert. Anschließend wurde ein 1:1-Matching zwischen Patienten in beiden Gruppen vorgenommen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für

die Matching-Variablen vor und nach dem Matching werden in Tabelle 3-F bis Tabelle 3-J dargestellt. Soweit das Matching keine relevanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen zum Referenzzeitpunkt hervorhob, können die Kostenunterschiede zum Zeitpunkt des Follow-Ups als Kosten bei Auftreten des Ereignisses interpretiert werden.

Die Kosten pro Patient während des ersten und zweiten Jahres des Follow-Up-Zeitraums wurden jeweils als Gesamtkosten und für die einzelnen Kostenkomponenten für beide Gruppen berechnet (siehe Tabelle 3-K). Die Kosten bei Auftreten jeweils eines der untersuchten kardiovaskulärer Ereignisse betragen im Durchschnitt zwischen 5.139,6 € und 16.876,39 € im ersten Jahr und zwischen 4.607,22 € und 8.253,13 € im zweiten Jahr. Für Myokardinfarkte, Schlaganfälle Angina pectoris und Revaskularisation waren dabei die Mehrkosten im ersten Jahr deutlich höher als im zweiten, während die Mehrkosten bei Vorhofflimmern in beiden Jahren vergleichbar waren.

Tabelle 3-F: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Myokardinfarkt vor und nach Propensity Score Matching

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Alter	69,4	69,2	2,2 %	69,4	69,3	1 %
Geschlecht (männlich)	74,1 %	62,6 %	23,8 %	74,2 %	74,4 %	0 %
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	4,65	3,82	30,1%	4,65	4,57	2 %
CCI Hirngefäßunfall	19,4 %	21,0 %	-3,9 %	19,4 %	18,7 %	2 %
CCI Zerebrovaskuläre Erkrankung	24,4 %	26,6 %	-5,0 %	24,4 %	22,4 %	5 %
CCI Chronische Lungenerkrankung	32,1 %	28,8 %	7,2 %	32,1 %	31,8 %	1 %
CCI kongestive Herzinsuffizienz	44,3 %	26,3 %	40,8 %	44,2 %	42,6 %	3 %
CCI Bindegewebsstörung	5,2 %	4,8 %	1,9 %	5,2 %	5,2 %	0 %
CCI Demenz	8,3 %	6,8 %	6,2 %	8,2 %	8,9 %	-2 %
CCI Diabetes	47,2 %	48,8 %	-3,0 %	47,2 %	46,1 %	2 %
CCI Leichte Lebererkrankung	15,7 %	17,6 %	-5,1 %	15,7 %	16,0 %	-1 %
CCI Myokardinfarkt	64,2 %	20,5 %	107,9 %	64,1 %	63,9 %	0 %
CCI Periphere Gefäßerkrankung	41,1 %	32,5 %	18,4 %	41,1 %	40,9 %	0 %
CCI Ulkuskrankheit	3,8 %	2,4 %	8,8 %	3,7 %	4,3 %	-3 %
CCI Krebs	11,3 %	12,6 %	-3,9 %	11,2 %	11,3 %	0 %
CCI Diabetes-Komplikationen	29,2 %	26,3 %	6,5 %	29,1 %	29,4 %	-1 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
CCI Halbseitenlähmung	6,4 %	7,7 %	-4,9 %	6,4 %	5,9 %	2 %
CCI Mäßige oder schwere Nierenerkrankung	27,1 %	19,2 %	20,0 %	27,1 %	24,8 %	5 %
CCI Schwere Lebererkrankung	0,6 %	0,5 %	2,7 %	0,6 %	0,9 %	-3 %
CCI HIV	0,0 %	0,1 %	-2,0 %	0,0 %	0,0 %	0 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	97,7 %	96,7 %	5,3 %	97,6 %	96,6 %	6 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	9,0 %	5,2 %	16,7 %	8,9 %	9,3 %	-1 %
CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen	0,3 %	0,2 %	2,9 %	0,3 %	0,3 %	0 %
Ezetimib Mono	5,9 %	2,0 %	28,0 %	5,8 %	6,8 %	-4 %
Simvastatin und Ezetimib	3,5 %	3,2 %	2,0 %	3,5 %	3,5 %	0 %
Atorvastatin und Ezetimib	5,8 %	2,3 %	23,1 %	5,8 %	6,3 %	-2 %
Ezetimib (Mono oder Kombination)	13,4 %	6,8 %	26,3 %	13,4 %	14,1 %	-2 %
Fibrate	1,0 %	0,7 %	3,4 %	1,0 %	1,1 %	-1 %
Gallensäure-Sequestrieremittel	0,2 %	0,1 %	1,7 %	0,2 %	0,1 %	2 %
Omega-3	0,3 %	0,3 %	-0,7 %	0,3 %	0,1 %	3 %
Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	63,5 %	36,1 %	57,0 %	63,5 %	63,4 %	0 %
Antihypertensiva	94,8 %	84,3 %	29,1 %	94,8 %	95,0 %	-1 %
Nicht-Hydropyridine (Kalziumkanalblocker)	1,7 %	1,7 %	0,7 %	1,8 %	1,4 %	3 %
High-Ceiling-Diuretika (Schleifendiuretika)	42,3 %	25,2 %	39,4 %	42,2 %	42,1 %	0 %
Aldosteron-Antagonisten	21,8 %	8,3 %	49,1 %	21,7 %	22,2 %	-1 %
Warfarin, Marcumar	11,9 %	9,6 %	7,8 %	11,8 %	11,9 %	0 %
Direkte orale Antikoagulantien	18,4 %	10,5 %	25,8 %	18,2 %	19,5 %	-3 %
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	72,1 %	14,0 %	167,2 %	72,1 %	72,7 %	-1 %
Andere Thrombohemmer	0,0 %	0,0 %	-0,7 %	0,0 %	0,0 %	0 %
Systemische Kortikosteroide	15,7 %	13,7 %	5,6 %	15,7 %	15,3 %	1 %
Ambulante Kosten	1.120,65 €	1.081,63 €	2,9 %	1.120,65 €	1.120,79 €	0 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Stationäre Kosten	3.688,19 €	2.854,00 €	10,9 %	3.691,32 €	4.183,56 €	-6 %
Arzneimittelkosten	1.885,73 €	1.554,96 €	4,6 %	1.887,26 €	2.348,39 €	-3 %
Andere Kosten	1.142,12 €	1.095,24 €	0,9 %	1.143,87 €	1.242,83 €	-3 %
CCI: Charlson-Komorbiditätsindex; CoA: Coenzym-A; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A						

Tabelle 3-G: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall vor und nach Propensity Score Matching

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Alter	73,0	69,1	34,6 %	73,0	73,0	0 %
Geschlecht (männlich)	63,8 %	62,8 %	2,1 %	63,8 %	64,1 %	-1 %
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	5,46	3,80	59,9 %	5,46	5,38	2 %
CCI Hirngefäßunfall	46,2 %	20,7 %	62,9 %	46,2 %	45,3 %	2 %
CCI Zerebrovaskuläre Erkrankung	63,8 %	26,1 %	85,6 %	63,7 %	63,4 %	1 %
CCI Chronische Lungenerkrankung	30,6 %	28,8 %	3,9 %	30,6 %	31,4 %	-2 %
CCI kongestive Herzinsuffizienz	32,0 %	26,4 %	12,7 %	31,9 %	31,7 %	1 %
CCI Bindegewebsstörung	4,8 %	4,8 %	0,4 %	4,8 %	4,5 %	2 %
CCI Demenz	15,0 %	6,7 %	33,3 %	15,0 %	15,3 %	-1 %
CCI Diabetes	48,4 %	48,7 %	-0,6 %	48,4 %	47,8 %	1 %
CCI Leichte Lebererkrankung	16,0 %	17,6 %	-4,3 %	16,0 %	15,3 %	2 %
CCI Myokardinfarkt	18,6 %	21,1 %	-6,1 %	18,6 %	18,1 %	1 %
CCI Periphere Gefäßerkrankung	39,1 %	32,5 %	14,1 %	39,1 %	39,3 %	0 %
CCI Ulkuskrankheit	2,5 %	2,4 %	0,7 %	2,5 %	2,7 %	-1 %
CCI Krebs	15,4 %	12,5 %	8,9 %	15,5 %	15,7 %	-1 %
CCI Diabetes-Komplikationen	29,6 %	26,3 %	7,6 %	29,6 %	29,2 %	1 %
CCI Halbseitenlähmung	33,2 %	7,4 %	97,7 %	33,2 %	32,4 %	2 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
CCI Mäßige oder schwere Nierenerkrankung	26,4 %	19,2 %	18,3 %	26,4 %	27,4 %	-2 %
CCI Schwere Lebererkrankung	0,3 %	0,5 %	-2,5 %	0,3 %	0,5 %	-3 %
CCI HIV	0,1 %	0,1 %	-0,8 %	0,1 %	0,0 %	4 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	98,5 %	96,7 %	10,2 %	98,5 %	97,6 %	7 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	3,4 %	5,3 %	-8,7 %	3,4 %	3,4 %	0 %
CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen	0,3 %	0,2 %	2,4 %	0,3 %	0,0 %	6 %
Ezetimib Mono	2,0 %	2,0 %	-0,1 %	2,0 %	2,2 %	-1 %
Simvastatin und Ezetimib	2,4 %	3,2 %	-4,5 %	2,4 %	2,5 %	-1 %
Atorvastatin und Ezetimib	1,0 %	2,4 %	-9,1 %	1,0 %	1,1 %	-1 %
Ezetimib (Mono oder Kombination)	4,8 %	6,9 %	-8,4 %	4,8 %	5,4 %	-3 %
Fibrate	0,4 %	0,7 %	-3,3 %	0,4 %	0,5 %	-1 %
Gallensäure-Sequestrieremittel	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %	3 %
Omega-3	0,3 %	0,3 %	-0,3 %	0,3 %	0,1 %	5 %
Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	53,3 %	36,2 %	35,5 %	53,3 %	53,4 %	0 %
Antihypertensiva	88,6 %	84,3 %	11,7 %	88,6 %	89,0 %	-1 %
Nicht-Hydropyridine (Kalziumkanalblocker)	1,7 %	1,7 %	0,7 %	1,7 %	1,5 %	2 %
High-Ceiling-Diuretika (Schleifendiuretika)	34,8 %	25,3 %	21,9 %	34,7 %	34,8 %	0 %
Aldosteron-Antagonisten	10,5 %	8,4 %	7,7 %	10,5 %	10,8 %	-1 %
Warfarin, Marcumar	14,0 %	9,6 %	14,8 %	13,9 %	14,1 %	0 %
Direkte orale Antikoagulanzen	24,9 %	10,4 %	47,2 %	24,8 %	25,3 %	-1 %
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	23,0 %	14,5 %	24,0 %	22,9 %	23,2 %	-1 %
Andere Thrombohemmer	0,0 %	0,0 %	-0,7 %	0,0 %	0,0 %	0 %
Systemische Kortikosteroide	14,5 %	13,8 %	2,2 %	14,5 %	15,8 %	-4 %
Ambulante Kosten	1.147,78 €	1.081,24 €	4,9 %	1.147,92 €	1.188,66 €	-3 %
Stationäre Kosten	4.515,10 €	2.842,51 €	21,9 %	4.512,48 €	4.840,86 €	-3 %

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Arzneimittelkosten	1.518,38 €	1.559,37 €	-0,6 %	1.518,77 €	1.518,08 €	0 %
Andere Kosten	2.057,36 €	1.083,40 €	18,6 %	2.057,78 €	2.086,70 €	0 %
CCI: Charlson-Komorbiditätsindex; CoA: Coenzym-A; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A						

Tabelle 3-H: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern vor und nach Propensity Score Matching

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Alter	72,4	69,2	28,8 %	72,4	73,0	-6 %
Geschlecht (männlich)	61,1 %	62,8 %	-3,5 %	61,1 %	61,9 %	-2 %
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	4,48	3,82	23,8 %	4,48	4,53	-2 %
CCI Hirngefäßunfall	23,8 %	21,0 %	6,9 %	23,8 %	25,8 %	-5 %
CCI Zerebrovaskuläre Erkrankung	27,6 %	26,6 %	2,4 %	27,6 %	29,9 %	-5 %
CCI Chronische Lungenerkrankung	35,2 %	28,8 %	14,3 %	35,2 %	35,8 %	-1 %
CCI kongestive Herzinsuffizienz	50,9 %	26,2 %	56,1 %	50,9 %	51,1 %	0 %
CCI Bindegewebsstörung	5,4 %	4,8 %	3,0 %	5,4 %	5,0 %	2 %
CCI Demenz	7,5 %	6,8 %	3,1 %	7,5 %	7,3 %	1 %
CCI Diabetes	45,2 %	48,8 %	-7,2 %	45,2 %	47,2 %	-4 %
CCI Leichte Lebererkrankung	18,1 %	17,6 %	1,4 %	18,1 %	17,5 %	2 %
CCI Myokardinfarkt	23,1 %	21,0 %	5,2 %	23,1 %	21,8 %	3 %
CCI Periphere Gefäßerkrankung	36,6 %	32,6 %	8,7 %	36,6 %	35,3 %	3 %
CCI Ulkuskrankheit	3,2 %	2,4 %	5,0 %	3,2 %	3,2 %	0 %
CCI Krebs	15,6 %	12,5 %	9,3 %	15,6 %	14,5 %	3 %
CCI Diabetes-Komplikationen	25,6 %	26,3 %	-1,8 %	25,6 %	26,0 %	-1 %
CCI Halbseitenlähmung	6,3 %	7,7 %	-5,3 %	6,3 %	7,9 %	-6 %
CCI Mäßige oder schwere Nierenerkrankung	30,6 %	19,2 %	29,1 %	30,6 %	30,6 %	0 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
CCI Schwere Lebererkrankung	0,6 %	0,5 %	2,5 %	0,6 %	0,8 %	-2 %
CCI HIV	0,0 %	0,1 %	-2,0 %	0,0 %	0,0 %	3 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	97,4 %	96,7 %	4,1 %	97,4 %	97,4 %	0 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	4,4 %	5,3 %	-3,8 %	4,4 %	4,2 %	1 %
CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen	0,1 %	0,2 %	-1,4 %	0,1 %	0,2 %	-1 %
Ezetimib Mono	2,6 %	2,0 %	4,3 %	2,6 %	2,5 %	1 %
Simvastatin und Ezetimib	2,7 %	3,2 %	-2,4 %	2,7 %	2,4 %	2 %
Atorvastatin und Ezetimib	2,0 %	2,3 %	-2,1 %	2,0 %	1,8 %	1 %
Ezetimib (Mono oder Kombination)	6,4 %	6,9 %	-1,9 %	6,4 %	6,2 %	1 %
Fibrate	0,4 %	0,7 %	-3,0 %	0,4 %	0,6 %	-2 %
Gallensäure-Sequestrieremittel	0,1 %	0,1 %	-1,0 %	0,1 %	0,0 %	2 %
Omega-3	0,3 %	0,3 %	0,0 %	0,3 %	0,4 %	-1 %
Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	29,9 %	36,5 %	-13,9 %	29,9 %	26,2 %	8 %
Antihypertensiva	97,6 %	84,2 %	36,9 %	97,6 %	96,9 %	4 %
Nicht-Hydropyridine (Kalziumkanalblocker)	4,0 %	1,6 %	18,2 %	4,0 %	2,5 %	8 %
High-Ceiling-Diuretika (Schleifendiuretika)	49,0 %	25,1 %	55,0 %	49,0 %	51,1 %	-4 %
Aldosteron-Antagonisten	20,0 %	8,3 %	42,4 %	20,0 %	20,4 %	-1 %
Warfarin, Marcumar	27,8 %	9,4 %	62,2 %	27,8 %	27,1 %	2 %
Direkte orale Antikoagulantien	68,3 %	9,9 %	194,5 %	68,3 %	70,2 %	-4 %
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	19,3 %	14,6 %	13,4 %	19,3 %	17,2 %	5 %
Andere Thrombohemmer	0,0 %	0,0 %	-0,7 %	0,0 %	0,0 %	0 %
Systemische Kortikosteroide	18,9 %	13,7 %	15,2 %	18,9 %	19,3 %	-1 %
Ambulante Kosten	1.282,31 €	1.079,65 €	14,8 %	1.282,31 €	1.256,66 €	1 %
Stationäre Kosten	4.507,41 €	2.843,79 €	21,7 %	4.507,41 €	4.517,97 €	0 %
Arzneimittelkosten	1.941,54 €	1.554,19 €	5,4 %	1.941,54 €	2.109,14 €	-4 %

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Andere Kosten	1.214,82 €	1.094,34 €	2,3 %	1.214,82 €	1.341,41 €	-4 %
CCI: Charlson-Komorbiditätsindex; CoA: Coenzym-A; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A						

Tabelle 3-I: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Angina pectoris vor und nach Propensity Score Matching

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Alter	76,1	69,1	63,2 %	76,1	76,3	-3 %
Geschlecht (männlich)	66,1 %	62,7 %	7,0 %	66,1 %	65,6 %	1 %
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	6,16	3,78	86,4 %	6,15	6,18	-1 %
CCI Hirngefäßunfall	26,1 %	20,9 %	12,8 %	26,1 %	25,5 %	1 %
CCI Zerebrovaskuläre Erkrankung	29,4 %	26,5 %	6,6 %	29,4 %	29,3 %	0 %
CCI Chronische Lungenerkrankung	46,4 %	28,5 %	39,5 %	46,3 %	46,4 %	0 %
CCI kongestive Herzinsuffizienz	76,4 %	25,5 %	116,7 %	76,4 %	76,8 %	-1 %
CCI Bindegewebsstörung	5,6 %	4,7 %	4,1 %	5,6 %	5,7 %	0 %
CCI Demenz	14,0 %	6,6 %	29,5 %	14,0 %	14,0 %	0 %
CCI Diabetes	58,2 %	48,5 %	19,3 %	58,2 %	57,9 %	1 %
CCI Leichte Lebererkrankung	21,0 %	17,5 %	9,1 %	21,0 %	20,7 %	1 %
CCI Myokardinfarkt	34,6 %	20,8 %	33,8 %	34,6 %	35,3 %	-1 %
CCI Periphere Gefäßerkrankung	47,7 %	32,3 %	32,7 %	47,6 %	46,8 %	2 %
CCI Ulkuskrankheit	4,3 %	2,4 %	12,4 %	4,3 %	4,2 %	0 %
CCI Krebs	17,3 %	12,5 %	14,5 %	17,3 %	17,1 %	0 %
CCI Diabetes-Komplikationen	39,5 %	26,1 %	30,6 %	39,5 %	38,8 %	1 %
CCI Halbseitenlähmung	9,3 %	7,7 %	6,1 %	9,3 %	9,4 %	0 %
CCI Mäßige oder schwere Nierenerkrankung	49,7 %	18,7 %	79,1 %	49,7 %	50,0 %	-1 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
CCI Schwere Lebererkrankung	1,3 %	0,4 %	12,2 %	1,3 %	1,1 %	2 %
CCI HIV	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %	0,2 %	-2 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	97,3 %	96,7 %	3,3 %	97,3 %	97,8 %	-4 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	4,5 %	5,3 %	-3,6 %	4,5 %	3,9 %	3 %
CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,2 %	0,2 %	1 %
Ezetimib Mono	2,0 %	2,0 %	-0,4 %	2,0 %	2,0 %	0 %
Simvastatin und Ezetimib	2,9 %	3,2 %	-1,4 %	2,9 %	2,4 %	3 %
Atorvastatin und Ezetimib	1,7 %	2,4 %	-4,3 %	1,7 %	1,6 %	1 %
Ezetimib (Mono oder Kombination)	5,9 %	6,9 %	-3,7 %	5,9 %	5,6 %	1 %
Fibrate	0,5 %	0,7 %	-2,6 %	0,5 %	0,4 %	1 %
Gallensäure-Sequestrieremittel	0,2 %	0,1 %	1,3 %	0,2 %	0,2 %	-1 %
Omega-3	0,3 %	0,3 %	-0,6 %	0,3 %	0,3 %	-1 %
Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	42,5 %	36,3 %	12,9 %	42,5 %	43,5 %	-2 %
Antihypertensiva	96,8 %	84,1 %	34,8 %	96,8 %	96,6 %	1 %
Nicht-Hydropyridine (Kalziumkanalblocker)	2,3 %	1,6 %	5,3 %	2,3 %	2,2 %	1 %
High-Ceiling-Diuretika (Schleifendiuretika)	87,1 %	24,2 %	147,4 %	87,1 %	87,6 %	-2 %
Aldosteron-Antagonisten	45,2 %	7,7 %	137,5 %	45,2 %	43,1 %	4 %
Warfarin, Marcumar	27,9 %	9,3 %	63,1 %	27,8 %	27,5 %	1 %
Direkte orale Antikoagulanzen	38,8 %	10,0 %	94,5 %	38,8 %	38,6 %	0 %
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	27,1 %	14,4 %	35,9 %	27,0 %	27,6 %	-1 %
Andere Thrombohemmer	0,0 %	0,0 %	-0,7 %	0,0 %	0,0 %	0 %
Systemische Kortikosteroide	21,2 %	13,6 %	21,9 %	21,2 %	20,6 %	1 %
Ambulante Kosten	1.273,64 €	1.078,37 €	14,3 %	1.273,25 €	1.261,92 €	1 %
Stationäre Kosten	6.956,03 €	2.784,38 €	54,7 %	6.954,90 €	7.103,57 €	-1 %
Arzneimittelkosten	2.394,10 €	1.542,64 €	11,9 %	2.394,29 €	2.324,73 €	2 %

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Andere Kosten	2.256,23 €	1.073,27 €	22,7 %	2.255,97 €	2.372,04 €	-2 %
CCI: Charlson-Komorbiditätsindex; CoA: Coenzym-A; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A						

Tabelle 3-J: Mittelwerte und standardisierte Differenz der Matching-Variablen zwischen Patienten mit und ohne Revaskularisation vor und nach Propensity Score Matching

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Alter	68,4	69,2	-7,0 %	68,4	68,5	-1 %
Geschlecht (männlich)	77,2 %	62,3 %	30,7 %	77,1 %	76,9 %	1 %
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	4,38	3,81	20,7 %	4,38	4,44	-2 %
CCI Hirngefäßunfall	19,4 %	21,0 %	-4,0 %	19,4 %	19,9 %	-1 %
CCI Zerebrovaskuläre Erkrankung	25,5 %	26,6 %	-2,4 %	25,6 %	25,9 %	-1 %
CCI Chronische Lungenerkrankung	32,7 %	28,7 %	8,8 %	32,8 %	32,6 %	0 %
CCI kongestive Herzinsuffizienz	44,8 %	25,9 %	42,9 %	44,7 %	46,0 %	-3 %
CCI Bindegewebsstörung	5,3 %	4,7 %	2,7 %	5,3 %	5,1 %	1 %
CCI Demenz	4,9 %	6,8 %	-7,8 %	4,9 %	5,0 %	0 %
CCI Diabetes	45,7 %	48,8 %	-6,2 %	45,6 %	45,4 %	0 %
CCI Leichte Lebererkrankung	17,9 %	17,6 %	0,7 %	17,9 %	17,9 %	0 %
CCI Myokardinfarkt	47,5 %	20,2 %	67,3 %	47,4 %	47,3 %	0 %
CCI Periphere Gefäßerkrankung	42,1 %	32,3 %	20,8 %	42,1 %	43,0 %	-2 %
CCI Ulkuskrankheit	3,2 %	2,4 %	4,9 %	3,2 %	3,2 %	0 %
CCI Krebs	12,3 %	12,6 %	-0,7 %	12,4 %	12,1 %	1 %
CCI Diabetes-Komplikationen	27,0 %	26,3 %	1,5 %	26,9 %	27,0 %	0 %
CCI Halbseitenlähmung	4,9 %	7,8 %	-11,0 %	4,9 %	5,0 %	-1 %
CCI Mäßige oder schwere Nierenerkrankung	24,3 %	19,1 %	13,1 %	24,3 %	24,7 %	-1 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
CCI Schwere Lebererkrankung	0,6 %	0,5 %	1,5 %	0,6 %	0,6 %	-1 %
CCI HIV	0,1 %	0,1 %	-0,2 %	0,1 %	0,1 %	-1 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	96,8 %	96,7 %	0,2 %	96,8 %	96,1 %	4 %
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	10,0 %	5,1 %	21,7 %	9,8 %	9,8 %	0 %
CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen	0,2 %	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,3 %	-2 %
Ezetimib Mono	6,3 %	1,9 %	31,6 %	6,2 %	6,7 %	-2 %
Simvastatin und Ezetimib	4,1 %	3,1 %	5,6 %	4,1 %	4,0 %	0 %
Atorvastatin und Ezetimib	6,4 %	2,2 %	27,9 %	6,3 %	6,2 %	1 %
Ezetimib (Mono oder Kombination)	14,7 %	6,6 %	32,0 %	14,5 %	14,7 %	-1 %
Fibrate	0,9 %	0,7 %	2,6 %	0,9 %	1,0 %	-1 %
Gallensäure-Sequestrieremittel	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	2 %
Omega-3	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,2 %	3 %
Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	64,1 %	35,6 %	59,6 %	64,0 %	64,1 %	0 %
Antihypertensiva	94,1 %	84,1 %	27,5 %	94,0 %	94,0 %	0 %
Nicht-Hydropyridine (Kalziumkanalblocker)	2,0 %	1,6 %	3,0 %	2,0 %	2,1 %	-1 %
High-Ceiling-Diuretika (Schleifendiuretika)	37,7 %	25,0 %	29,3 %	37,6 %	38,6 %	-2 %
Aldosteron-Antagonisten	18,7 %	8,1 %	38,2 %	18,5 %	19,1 %	-2 %
Warfarin, Marcumar	12,2 %	9,6 %	9,0 %	12,1 %	12,3 %	0 %
Direkte orale Antikoagulantien	17,0 %	10,4 %	21,7 %	16,8 %	17,4 %	-2 %
P2Y12-Rezeptor-Antagonisten	78,5 %	12,6 %	196,8 %	78,4 %	78,4 %	0 %
Andere Thrombohemmer	0,0 %	0,0 %	4,5 %	0,0 %	0,0 %	1 %
Systemische Kortikosteroide	15,8 %	13,7 %	6,2 %	15,8 %	15,8 %	0 %
Ambulante Kosten	1.180,72 €	1.078,98 €	7,4 %	1.180,96 €	1.221,26 €	-2 %
Stationäre Kosten	3.826,36 €	2.833,41 €	13,0 %	3.835,21 €	4.050,81 €	-3 %
Arzneimittelkosten	1.808,91 €	1.550,95 €	3,6 %	1.808,11 €	1.834,70 €	0 %

Matching-Variablen	Mittelwert vor Matching			Mittelwert nach Matching		
	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz	Mit Ereignis	Kontrolle	Standardisierte Differenz
Andere Kosten	878,72 €	1.102,64 €	-4,3 %	881,34 €	907,76 €	-1 %
CCI: Charlson-Komorbiditätsindex; CoA: Coenzym-A; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A						

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-K: Kosten kardiovaskulärer Ereignisse

Kosten	Myokardinfarkt		Schlaganfall		Vorhofflimmern		Angina pectoris		Revaskularisation	
	Mit Ereignis	Kontrolle	Mit Ereignis	Kontrolle	Mit Ereignis	Kontrolle	Mit Ereignis	Kontrolle	Mit Ereignis	Kontrolle
Ambulante Kosten Jahr 1	1.509,27 €	1.281,38 €	1.322,59 €	1.288,21 €	1.530,32 €	1.317,01 €	1.526,71 €	1.394,47 €	1.511,89 €	1.291,30 €
Stationäre Kosten Jahr 1	15.088,86 €	4.418,35 €	16.036,38 €	4.162,49 €	9.839,48 €	5.728,15 €	16.858,76 €	6.053,87 €	13.227,49 €	3.825,06 €
Arzneimittelkosten Jahr 1	2.803,87 €	2.661,00 €	2.121,56 €	2.027,74 €	3.245,53 €	2.594,40 €	3.214,07 €	3.041,57 €	2.660,52 €	2.241,51 €
Andere Kosten Jahr 1	3.670,82 €	1.599,97 €	7.190,27 €	2.315,98 €	2.250,49 €	2.087,10 €	4.353,76 €	2.972,73 €	2.358,44 €	1.287,07 €
Ambulante Kosten Jahr 2	1.613,20 €	1.270,84 €	1.534,40 €	1.474,10 €	1.575,86 €	1.241,28 €	1.686,93 €	1.667,85 €	1.619,01 €	1.167,26 €
Stationäre Kosten Jahr 2	10.162,85 €	6.734,69 €	10.959,21 €	9.745,13 €	10.529,48 €	7.557,05 €	17.072,37 €	10.527,53 €	8.786,94 €	6.069,55 €
Arzneimittelkosten Jahr 2	3.593,02 €	3.444,53 €	3.946,45 €	3.574,18 €	5.306,40 €	3.760,40 €	5.332,98 €	5.375,28 €	3.983,36 €	3.133,55 €
Andere Kosten Jahr 2	3.074,80 €	2.386,59 €	7.274,25 €	3.890,05 €	3.229,87 €	2.893,46 €	6.112,88 €	4.381,37 €	2.662,47 €	1.837,91 €
Gesamtdifferenz Jahr 1	13.112,12 € pro Patientenjahr		16.876,39 € pro Patientenjahr		5.139,16 € pro Patientenjahr		12.490,67 € pro Patientenjahr		11.113,40 € pro Patientenjahr	
Gesamtdifferenz Jahr 2	4.607,22 € pro Patientenjahr		5.030,86 € pro Patientenjahr		5.189,43 € pro Patientenjahr		8.253,13 € pro Patientenjahr		4.843,50 € pro Patientenjahr	

Über die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten hinaus werden durch die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse für das Gesundheitssystem Einsparungen durch die Vermeidung von Behandlungen und Folgebehandlungen möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine fundierte Abschätzung des zu erwartenden Marktanteils und / oder dessen Veränderungen ist aus den oben genannten Gründen nicht möglich. Somit können auch keine Veränderungen der jährlichen Therapiekosten plausibel dargestellt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Informationen zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Icosapent-Ethyl wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand April 2021 entnommen (EMA 2021). Informationen zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1 A Pharma GmbH 2016; ALIUD PHARMA 2018; Basics GmbH 2018; betapharm 2018; EMA 2021; Ethypharm GmbH 2020; HEUMANN PHARMA 2017, 2020; Hexal AG 2019; PFIZER 2021; ratiopharm 2018; Recordati Pharma GmbH 2015;

STADAPHARM 2015, 2017, 2019). Die Angaben zu den DDD wurden dem amtlichen deutschen ATC-Code entnommen (BfArM 2021).

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) mit Stand 01.06.2021 entnommen (Lauer-Fischer 2021). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Abschläge basiert auf den §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Um eventuell erforderliche Zusatzleistungen zu ermitteln, wurden die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aller dargestellten Arzneimittel überprüft. Für Kosteninformationen wurden der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) und die „Hilfstaxe“ verwendet (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021).

Abschnitt 3.3.5: Die Informationen beruhen auf einer Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. 1 A Pharma GmbH 2016. *Fachinformation Bezafibrat 400 ret - 1 A Pharma* (Stand: Dezember 2016). Verfügbar unter: https://1a-files.de/pdf/fi/2017_07_bezafibrat_1a_fi.pdf, abgerufen am: 21.07.2021.
2. ALIUD PHARMA 2018. *Fachinformation Fluvastatin AL 80 mg* (Stand: Juli 2018). Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/fluvastatinal80mgretardtabletten.pdf>, abgerufen am: 15.06.2021.
3. Apontis Pharma GmbH & Co. KG 2021. *Atorimib® Tabletten* (Stand: April 2021). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022676>, abgerufen am: 23.07.2021.
4. Basics GmbH 2018. *Fachinformation PRAVA BASICS 10 mg Tabletten PRAVA BASICS 20 mg Tabletten PRAVA BASICS 40 mg Tabletten* (Stand: Januar 2018).
5. betapharm 2018. *Fachinformation Lovabeta 10 mg Tabletten Lovabeta 20 mg Tabletten Lovabeta 40 mg Tabletten* (Stand: Januar 2018).
6. Bhatt D. L., Steg P. G., Miller M., Brinton E. A., Jacobson T. A., Ketchum S. B., Doyle R. T., Juliano R. A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Gregson J., Pocock S. J. und Ballantyne, Christie M. 2019a. *Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT*. *Journal of the American College of Cardiology* 73 (22), S. 2791–2802.
7. 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.

- 2019b. *Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*. The New England journal of medicine 380 (1), S. 11–22.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2021. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>, abgerufen am: 02.01.2021.
 9. ELPEN Pharma GmbH 2021. *Fachinformation Rosuvastatin/Ezetimib Elpen (Stand: April 2021)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022949>, abgerufen am: 23.07.2021.
 10. Ethypharm GmbH 2020. *Fachinformation Fenofibrat Ethypharm 250 mg Retardkapseln (Stand: September 2020)*.
 11. 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.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3 in Kraft getreten am 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 16.11.2020.
 13. GKV-Spitzenverband 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen / Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 15. Februar 2021*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 23.07.2021.
 14. HEUMANN PHARMA 2017. *Fachinformation Ezetimib Heumann (Stand: August 2017)*. Verfügbar unter: https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Ezetimib-Heumann-10-mg-Tabletten.pdf, abgerufen am: 15.06.2021.
 15. HEUMANN PHARMA 2020. *Fachinformation Fenofibrat 200 Heumann (Stand: Juli 2020)*.
 16. Hexal AG 2019. *Fachinformation RosuHEXAL Filmtabletten (Stand: September 2019)*. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012445_spc_it_v2-1570719173.pdf, abgerufen am: 23.07.2021.
 17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: https://iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf, abgerufen am: 09.11.2020.
 18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter:

- https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 15.06.2021.
19. Lauer-Fischer 2021. *Lauer-Taxe Auszug für HMG-CoA-Reduktasehemmer, Fibrate und Ezetimib: Preis- und Produktstand 01.06.2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 04.06.2021.
 20. PFIZER 2021. *Fachinformation Gemfibrozil (Stand: Mai 2021)*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpfe/gevilon.pdf>, abgerufen am: 21.07.2021.
 21. ratiopharm 2018. *Fachinformation Fluvastatin (Stand: Juli 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Fluvastatin-ratiopharm%2020%20mg%2040%20mg%20Hartkapseln%20-%20202.pdf?pzn=6784764>, abgerufen am: 15.06.2021.
 22. Recordati Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Pitavastatin (Stand: Juni 2015)*.
 23. STADAPHARM 2015. *Fachinformation Simvastatin (Stand: September 2015)*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/simvastatinstada5mg-10mg-20mg-40mgfilmtabletten.pdf>, abgerufen am: 10.08.2020.
 24. STADAPHARM 2017. *Fachinformation Bezafibrat STADA (Stand: Mai 2017)*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/bezafibratstada.pdf>, abgerufen am: 23.07.2021.
 25. STADAPHARM 2019. *Fachinformation Atorvastatin STADA (Stand: März 2019)*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/atorvastatinstada10204080mgfilmtabletten.pdf>, abgerufen am: 23.07.2021.
 26. Zentiva Pharma GmbH 2020. *Fachinformation Ezetimib Simvastatin Zentiva (Stand: Dezember 2020)*. Verfügbar unter: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/ezetimib-simvastatin-zentiva/fi-ezetimib_simvastatin.pdf, abgerufen am: 15.06.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Gebrauchsinformation von Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) 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 Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels wie nachfolgend auszugsweise dargestellt (EMA 2021b).

Anwendungsgebiete

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis zur oralen Anwendung beträgt 4 Kapseln, wobei zweimal täglich jeweils zwei Kapseln zu 998 mg eingenommen werden.

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.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wird keine Dosisreduzierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wird keine Dosisreduzierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt 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 von Icosapent-Ethyl bei Kindern im Alter von <18 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vazkepa sollte zu einer Mahlzeit 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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere***

Icosapent-Ethyl wird aus Fischöl gewonnen. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten mit Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen gegen Icosapent-Ethyl besteht. Icosapent-Ethyl sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fisch und/oder Schalentiere mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten, wo klinisch indiziert, vor Beginn der Therapie und in angemessenen Abständen während der Therapie die Konzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) kontrolliert werden.

Vorhofflimmern und Vorhofflattern

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie war Icosapent-Ethyl mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung assoziiert. Die Inzidenz von Vorhofflattern war bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern größer (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (z. B. Dyspnoe, Palpitationen, Synkope/Schwindelgefühl, Brustkorbbeschwerden, Blutdruckänderung oder unregelmäßiger Puls) beobachtet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer relevanten medizinischen Vorgeschichte. Wenn klinisch indiziert sollte eine elektrokardiographische Beurteilung erfolgen.

Blutungen

Die Behandlung mit Icosapent-Ethyl ist mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen assoziiert. Bei Patienten, die Icosapent-Ethyl zusammen mit Antithrombotika, d. h. Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, und/oder oralen Antikoagulantien, einnehmen, könnte ein erhöhtes Risiko für Blutungen auftreten und sie sollten regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gehalt an sonstigen Bestandteilen

Sorbitol (Ph.Eur.) (E420 ii)

Dieses Arzneimittel enthält 83 mg Sorbitol (Ph.Eur.) pro Kapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Maltitol (E965 ii)

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Maltitol in jeder Kapsel.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Phospholipide aus Sojabohnen

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten, die allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Icosapent-Ethyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Icosapent-Ethyl in die Muttermilch übergeht. Studien aus der Literatur haben gezeigt, dass der aktive Metabolit Eicosapentaensäure (EPA) in Konzentrationen in die menschliche Muttermilch übergegangen ist, die mit der mütterlichen Ernährung korrelierten. Verfügbare toxikologische Daten zu Ratten zeigen, dass Icosapent-Ethyl in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung von Icosapent-Ethyl vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils und der Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien ist davon auszugehen, dass Icosapent-Ethyl keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung als die genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel (EMA 2021b). Es gibt keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung (EMA 2021b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung als die genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Anhang IV (von den Mitgliedsstaaten umzusetzende Bedingungen oder Beschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) erlassen (EMA 2021b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung als die genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risikomanagementplan (RMP) für Icosapent-Ethyl enthält Informationen zu den Sicherheitsbedenken, die in Bezug auf die Anwendung von Icosapent-Ethyl ermittelt wurden, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung auf. Die folgenden Informationen sind im Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht verfügbar (EMA 2021a):

Tabelle 3-L: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Blutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie Vorhofflimmern/Vorhofflattern
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

Tabelle 3-M: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahme zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Blutungen bei Patienten unter antithrombotischer Therapie	<p>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Vermeidung des Risikos:</p> <p>Empfehlung zur regelmäßigen Überwachung von Patienten, die Vazkepa zusammen mit Antithrombotika erhalten, in der Fachinformation, Abschnitt 4.4.</p> <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformation: Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Vorhofflimmern / Vorhofflattern	<p>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Vermeidung des Risikos:</p> <p>Empfehlung, auf klinische Anzeichen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern zu achten (z. B. Dyspnoe, Herzklopfen, Synkope/Schwindel, Beschwerden in der Brust, Blutdruckveränderung oder unregelmäßiger Puls) und eine elektrokardiographische Untersuchung durchzuführen, wenn dies klinisch indiziert ist (Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformation: Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Information: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<p>Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Vermeidung des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Nicht anwendbar</p> <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der</p>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahme zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Produktinformation: Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	

Für alle Sicherheitsbedenken werden routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, einschließlich routinemäßiger Pharmakovigilanz in den regelmäßigen Sicherheitsupdate-Berichten (PSUR), als ausreichend angesehen. Für die Sicherheitsbedenken Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen sind spezifische Fragebögen zur Nachbeobachtung von Nebenwirkungen in den RMP aufgenommen. Diese Fragebögen werden akzeptiert (EMA 2021b).

Tabelle 3-N: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Zielsetzung	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
- Keine				
Kategorie 2 – Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
- Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
- Keine				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung als die genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine zusätzlichen, von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels oder dem Risikomanagementplan abweichenden Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung als die genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Information für 3.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2021b) und dem Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (EMA 2021a) für Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Assessment report Vazkepa: International non-proprietary name: icosapent ethyl. Procedure No. EMEA/H/C/005398.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 30.04.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Icosapent-Ethyl (Stand: Juli 2021).* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 02.08.2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung: Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST)	Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung <u>sollten</u> , wo klinisch indiziert, vor Beginn der Therapie und in angemessenen Abständen während der Therapie die Konzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) kontrolliert werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
2	Überwachung: Vorhofflimmern und Vorhofflattern	In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie war Icosapent-Ethyl mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung assoziiert. Die Inzidenz von Vorhofflattern war bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern größer (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		sollten auf klinische Anzeichen für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (z. B. Dyspnoe, Palpitationen, Synkope/Schwindelgefühl, Brustkorbbeschwerden, Blutdruckänderung oder unregelmäßiger Puls) beobachtet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer relevanten medizinischen Vorgeschichte. Wenn klinisch indiziert sollte eine elektrokardiographische Beurteilung erfolgen. (Seite 3, Abschnitt 4.4)	
3	Überwachung: Blutungen	Die Behandlung mit Icosapent-Ethyl ist mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen assoziiert. Bei Patienten, die Icosapent-Ethyl zusammen mit Antithrombotika, d. h. Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, und/oder oralen Antikoagulantien, einnehmen, könnte ein erhöhtes Risiko für Blutungen auftreten und sie sollten regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8). (Seite 3 – 4, Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: EMA 2021			
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; Nr: Nummer			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hat den Stand Mai 2021 (EMA 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle in Tabelle 3-11 genannten ärztlichen Leistungen sind im EBM enthalten (KBV 2021)

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die aktuelle Version (2021/02) verwendet (KBV 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. 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.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 15.06.2021.