

DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



D-A-CH-Gesellschaft Prävention von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Lipide, Diabetes, Hochdruck,
Adipositas und Lebensstil
in Klinik und Forschung

DDG

Deutsche Diabetes Gesellschaft

DG&M

Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel



DGFF

Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Icosapent-Ethyl VAZKEPA®
Reduzierung des kardiovaskulären Risikos**

**Projektnummer A21-113, Vers. 1.0
IQWiG Bericht Nr. 1244 vom 29. November 2021
Vorgangsnummer 2021-09-01-D-726**

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung des G-BA	3
2. Ergebnisse der REDUCE-IT Studie	3
3. Dossier und Bewertung des IQWiG	4
4. Stellungnahme zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
5. Mineralöl als Plazebo	6
6. Zusammenfassende Empfehlung	7
7. Literatur	7
8. Autoren	8

1. Fragestellung des G-BA

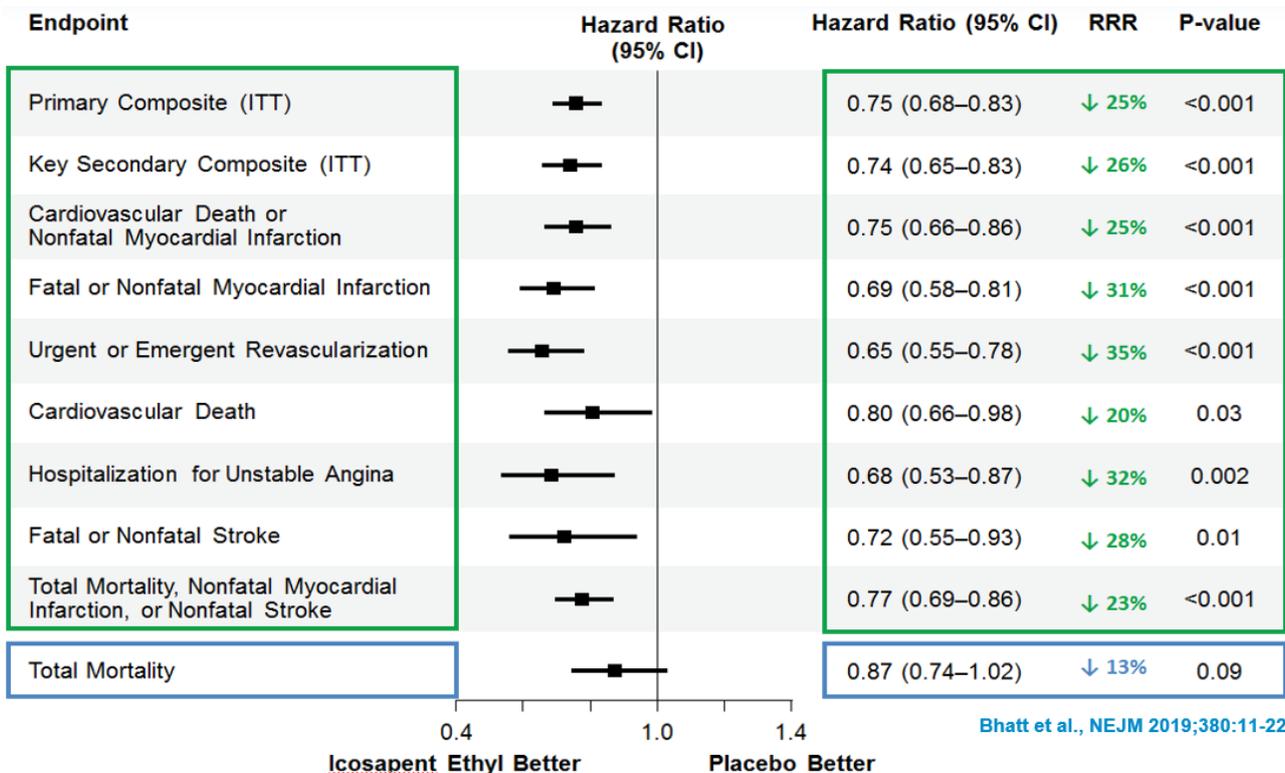
Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl (IPE) im Anwendungsgebiet „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor“ (EMA 2021).

2. Ergebnisse der REDUCE-IT Studie

In REDUCE-IT wurden Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Diabetes mellitus und weiteren Risikofaktoren eingeschlossen, die zusätzlich erhöhte Nüchtern-Triglyzerid Serumkonzentrationen aufwiesen (135 - 499 mg/dL = 1.52 - 5.63 mmol/L) [1]. Für dieses Patienten-Kollektiv ist ein hohes Risiko bekannt, welches durch die bisher zu Verfügung stehenden Medikamente (insbesondere die Statine) nicht ausreichend gesenkt werden kann [2]. In REDUCE-IT wurden 8179 Patientinnen und Patienten 1:1 auf eine Behandlung mit 2×2 g Icosapent-Ethyl (4089) oder Mineral-Öl als Placebo (4090) randomisiert. Die mediane Beobachtungszeit war $4,9$ Jahre. IPE reduzierte die kardiovaskuläre Sterblichkeit (4.3% vs. 5.2% ; HR 0.80 ; 95% CI, 0.66 to 0.98 ; $P=0.03$).

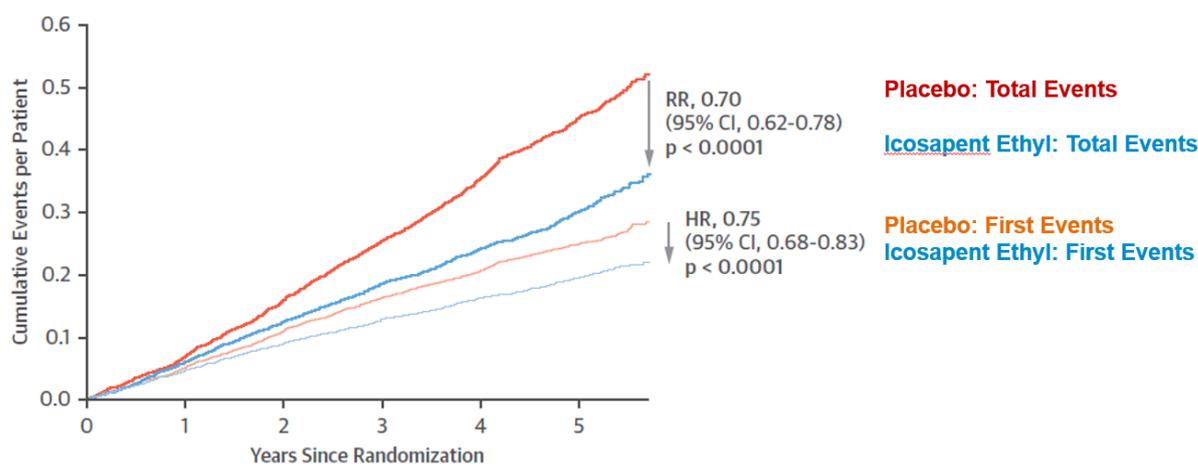
Die Tabelle stellt die wichtigsten Ergebnisse der REDUCE-IT Studie dar:

REDUCE IT - Prespecified Hierarchical Testing



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

REDUCE-IT: Total Primary Composite Endpoint Events



No. at Risk*	0	1	2	3	4	5
Placebo	4,090	3,914	3,674	3,236	2,788	1,653
Icosapent Ethyl	4,089	3,933	3,701	3,276	2,861	1,692

Bhatt et al., JACC 2019; 73(22):2791-802

IPE wurde im Vergleich zu anderen Medikamenten zur kardiovaskulären Prävention sehr gut vertragen. Es traten unter IPE häufiger Krankenhausaufnahmen mit Vorhofflimmern/-flattern auf (3.1% vs. 2.1%, P=0.004). Schwere Blutungen wurden in 2.7% der Patienten der IPE Gruppe im Vergleich zu 2.1% in der Placebo-Gruppe beobachtet (P=0.06).

Die beobachtete Risikoreduktion durch IPE zeigte keine Heterogenität zwischen den Tertilen von LDL-Cholesterin, Triglyceriden und hsCRP zu Studienbeginn.

Kritisch ist anzumerken, dass bisher nur eine große randomisierte Placebo-kontrollierte klinische Studie mit IPE vorliegt und dass der genaue Wirkmechanismus noch Gegenstand aktueller Forschung ist.

3. Dossier und Bewertung des IQWiG

Das Gutachten des IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die „Studie REDUCE-IT für die Bewertung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl nicht geeignet [sei], da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA die „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern“ festgelegt. Dabei bezieht sich die Kritik des IQWiG insbesondere auf die Forderung „Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an den jeweiligen Bedarf der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren bzw. darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.“

4. Stellungnahme zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften unterstützen ausdrücklich das vom IQWiG geforderte Konzept einer LDL-C Wert orientierten Therapie und die Umsetzung der LDL-C Zielwerte der aktuellen (2019) Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Arteriosklerose (EAS) (IQWiG-Bericht Nr. 1244, A21-113, 29.11.2021, Seite 5).

Die Prüfsubstanz Icosapent-Ethyl hat keine LDL-C senkende Wirkung. Das Ziel der REDUCE-IT Studie war die kardiovaskuläre Risikoreduktion, IPE wurde nicht als LDL-C-senkendes Prinzip evaluiert. Die Einschlusskriterien hatten zum Ziel, Patienten mit einem erhöhten vaskulären Risiko zu rekrutieren, die bezüglich ihrer Lipide bereits sehr gut behandelt sind. Entsprechend lagen in der REDUCE-IT Studie die LDL-C-Werte zu Studienbeginn im Median bei 73,0 mg/dl im Interventionsarm und 74,5 mg/dl im Vergleichsarm (Berechnung nach der in Deutschland üblichen Friedewald Formel). Zu Studienbeginn hatten 1.632 (39,9 %) der Patienten in der IPE Gruppe und 1.557 (38,1 %) der Patienten im Placebo-Arm einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl. 549 (13,4 %) der IPE Patienten und 509 (12,4 %) der Placebo-Patienten zeigten einen LDL-C-Wert < 55 mg/dl.

Damit war in REDUCE-IT eine wesentlich größere Anzahl der Patienten entsprechend den bei Studien-Einschluss gültigen ESC/EAS Leitlinien von 2016 therapiert (damaliger Zielwert für sehr hohes Risiko LDL-C < 70 mg/dL) als in anderen klinischen Studien der Sekundärprävention. Viele Patienten waren besser behandelt als in den ESC/EAS 2016 Leitlinien gefordert. Insbesondere liegen die LDL-C Werte in REDUCE-IT deutlich unter den LDL-C Werten aus dem deutschen Versorgungsalltag zum Zeitpunkt des Studien-Einschluss.

Eine repräsentative Auswertung von 311,242 Patienten mit sehr hohem Risiko des deutschen IMS® Disease Analyzer zeigt, dass im Versorgungsalltag nur 5,7% der Patienten einen LDL-C-Wert <55 mg/dl und 21,0% < 70 mg/dl unter der Kombination von Statin mit Ezetimib aufweisen. Selbst die mit einem Statin-Ezetimib Kombinations-Präparat optimal behandelten Patienten (diese teure Therapie wurde im Jahr 2018 i.d.R. nur von Spezialisten verschrieben) liegt die Zielwert-Erreichung nur geringfügig besser [5].

Die Ablehnung der REDUCE-IT Studie durch das IQWiG aufgrund der Forderung nach einer über diese exzellente LDL-C Senkung hinausgehende Titration von Lipid-senkenden Therapien, während der REDUCE-IT Studie ist aus den folgenden Gründen nicht haltbar:

- a) **LDL-Cholesterin:** Eine Verdopplung der Statin-Dosis führt zu einer LDL-Senkung um ca. 6 %. Die Kombination mit Ezetimib senkt um 20-30%. Um den ESC/EAS 2019 LDL-C Zielwert von <55 mg/dl zu erreichen, hätte daher eine Mehrheit der REDUCE-IT Patienten mit PCSK9-Antikörpern behandelt werden müssen. Diese waren jedoch bei Studienbeginn entweder noch gar nicht oder nicht für den 2019 Zielwert zugelassen. Der Aspekt der zur LDL-Zielwert-Erreichung notwendigen PCSK9-Hemmung muss auch bei der Kalkulation der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) berücksichtigt werden.

- b) **Titration:** die Forderung nach Titrationen auf (bei Studienbeginn noch nicht bekannter) Zielwerte nicht zugelassener Verfahren - macht die Formulierung eines Protokolls / einer Power-Analyse unmöglich.
- c) **Optimierung weiterer Risikofaktoren:** IPE ist keine LDL-C senkende Substanz. Die sehr gute Statin-Behandlung in REDUCE-IT hatte das Ziel über dieses Kriterium global sehr gut behandelte Patienten zu selektionieren. Es ist unmöglich, in einer randomisierten Studie die Forderung einer Anpassung der Begleit-Maßnahmen, für die sich im Zeitverlauf wandelnden Zielwerte aller Ansätze der kardiovaskulären Risiko-Prävention (Blutdruck, Sport, Rauchen, Stress, Inflammation, u.v.a.m. ...) umzusetzen.
- d) **Fehlende pathophysiologische Rationale:** Da IPE nicht zu einer Senkung des LDL-C führt und keine pharmakologische Interaktion mit LDL-C senkenden Pharmaka bekannt ist, liegt keine pathophysiologische Rationale für die Annahme einer verminderten Wirksamkeit bei niedrigeren LDL-C Serumkonzentrationen vor.
- e) **Keine Heterogenität in Subgruppen-Analysen:** Die Subgruppen-Analysen der REDUCE-IT Studie zeigen kein Signal für eine veränderte Wirksamkeit in Abhängigkeit von den Ausgangs-LDL-C Konzentrationen und kein Signal für eine Heterogenität in Abhängigkeit von der medikamentösen Begleit-Therapie.
- f) **Leitlinien:** Da das IQWiG sich erfreulicherweise auf die ESC-Leitlinien 2019 zur Reduktion des LDL-C bezieht, möchten wir darauf hinweisen, dass dieselbe Leitlinie Icosapent Ethyl 2x2g auf Basis der REDUCE-IT Studie empfiehlt (Evidenz: IIa B). Zitat: „*In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5-5.6 mmol/L (135-499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUVAs (icosapent ethyl 2x2g/day) should be considered in combination with statins*“ In den Präventionsleitlinien der ESC/EAS von 2021 wird eine IIb B Empfehlung ausgesprochen.

Zusammenfassende Beurteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der REDUCE-IT Studie wurde eine sehr gut optimierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern umgesetzt. Daher ist die Studie vollumfänglich geeignet, um die Effektstärke von IPE für Patienten in Deutschland zu beurteilen.

5. Mineralöl als Placebo

Die Verwendung von Mineralöl als Vergleichspräparat wurde im Detail von der FDA begutachtet (<https://www.fda.gov/media/132477/download>). Weiterhin fand eine detaillierte Begutachtung durch die EMA statt (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-e-par-public-assessment-report_en.pdf; 15.04.2021). Beide kommen zu der Schlussfolgerung, dass auch bei Annahme eines unwahrscheinlichen *worst-case-scenario* die MACE-Reduktion durch IPE robust und klinisch bedeutsam ist. Zwar ist die wissenschaftliche Diskussion hierzu noch nicht abgeschlossen [6] [7]; die hier stellungnehmenden Fachgesellschaften schließen sich aber der Einschätzung der FDA und der EMA an.

6. Zusammenfassende Empfehlung

Die REDUCE-IT Studie zeigt für IPE zusätzlich zu einer sehr guten Begleittherapie eine quantitative hochrelevante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, einschließlich der kardiovaskulären Sterblichkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Daher ist aus Sicht der beteiligten Fachgesellschaften ein erheblicher Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl in der hier verwandten hohen Dosis dokumentiert. Dies gilt für Patienten, welche die definierten Einschlusskriterien erfüllen. Die dargestellten möglichen Nebenwirkungen sollten dabei beachtet und im weiteren Patienten definiert werden, für die diesbezüglich ein besonderes Risiko besteht.

7. Literatur

[1] Deepak L Bhatt , P Gabriel Steg , Michael Miller, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia, N Engl J Med 2019;380:11-22. DOI: **10.1056/NEJMoa1812792**

[2] Camilla Ditlev Lindhardt Johannesen , Martin Bødtker Mortensen , Anne Langsted et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients J Am Coll Cardiol . 2021 Mar 23;77(11):1439-1450. DOI: **10.1016/j.jacc.2021.01.027**.

[3] Mitsuhiro Yokoyama 1, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8. doi: **10.1016/S0140-6736(07)60527-3.Lancet. 2007. PMID: 17398308**

[4] Deepak L Bhatt 1, Ph Gabriel Steg 2, Michael Miller et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT, J Am Coll Cardiol 019 Jun 11;73(22):2791-2802. PMID: **30898607 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.032**

[5] Julius L Katzmann , Francesc Sorio-Vilela , Eugen Dornstauder , et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C, Clin Res Cardiol. 2020 Sep 19. DOI: **10.1007/s00392-020-01740-8. Online ahead of print.**

[6] Elsbet J Pieterman , Hans M G Princen , et al. Chronic Oral Administration of Mineral Oil Compared With Corn Oil: Effects on Gut Permeability and Plasma Inflammatory and Lipid Biomarkers, Front Pharmacol. 2021 Aug 16;12:681455. PMID: **34483899**

[7] Takahito Doi , Anne Langsted, Børge G Nordestgaard: A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs Eur Heart J . 2021 Dec 14;42(47):4807-4817, PMID: **34455435, DOI: 10.1093/eurheartj/ehab555**

8. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig (*federführend*)

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Prof. Dr. Wolfgang Koenig, München

Prof. Dr. Ulf Landmesser, Berlin

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

[D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.](#)

Prof. Dr. Gerald Klose, Bremen

Prof. Dr. Winfried März, Mannheim

[Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. \(DDG\)](#)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Prof. Dr. Klaus Parhofer, München

[Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie \(DGE\)](#)

Prof. Dr. med. Martin Merkel, Hamburg

[Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen \(Lipid-Liga\) e. V. \(DGFF\)](#)

Dr. med. Anja Vogt, München

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn

[Deutschen Gesellschaft für Nephrologie \(DGfN\)](#)

Prof. Dr. Volker J.J. Schettler, Göttingen (stellv. f. den DGfN Vorstand)