

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>19</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik .....	43
4.2.1 Fragestellung .....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	101
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....	102
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT .....	107

4.3.1.3.1.3	Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) – RCT .	109
4.3.1.3.1.4	Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall – RCT.....	113
4.3.1.3.1.5	Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt – RCT .....	117
4.3.1.3.1.6	Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall – RCT.....	120
4.3.1.3.1.7	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt – RCT.....	123
4.3.1.3.1.8	Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT .....	125
4.3.1.3.1.9	Koronarrevaskularisation – RCT.....	128
4.3.1.3.1.10	Instabile Angina pectoris – RCT .....	131
4.3.1.3.1.11	Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten – RCT .....	134
4.3.1.3.1.12	Herzstillstand – RCT .....	137
4.3.1.3.1.13	Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn – RCT .....	140
4.3.1.3.1.14	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT .....	144
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	172
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	323
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	323
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	323
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	323
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	324
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	324
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	324
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	327
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	327
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	327
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	327
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	328
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	329
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	329
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	330
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	331
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	331
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	331
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	332
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	332
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	332
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	333
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	333
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	333

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	333
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	334
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	356
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	357
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	357
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	357
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	357
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	357
4.6	Referenzliste.....	359
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>365</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>369</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>371</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>372</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>383</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>409</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-9: Hintergrundtherapie von besonderem Interesse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtmortalität .....	104
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-15: Operationalisierung von kardiovaskulärem Tod.....	107
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-17: Ergebnisse für kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ .....	109
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ .....	113
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ .....	117
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ .....	120
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-30: Operationalisierung von nicht-tödlichem Myokardinfarkt .....	123
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-32: Ergebnisse für nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-33: Operationalisierung von nicht-tödlichem Schlaganfall .....	126
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Koronarrevaskularisation .....	128
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Koronarrevaskularisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Koronarrevaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130

Tabelle 4-39: Operationalisierung von instabiler Angina pectoris .....	131
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt instabile Angina pectoris in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für instabile Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten .....	135
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Herzstillstand .....	137
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzstillstand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn.....	140
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit .....	144
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (alle unerwünschten Ereignisse [UE], SUE, schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-54: Ergebnisse für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit mindestens 10 Ereignissen in einem Arm) .....	167
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1) .....	174
Tabelle 4-60 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2) .....	176
Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (3) .....	178
Tabelle 4-62: Anzahl an Interaktionstests und signifikanten Interaktionstests der Subgruppenanalysen in der REDUCE-IT-Studie.....	180
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (1).....	182
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (2).....	190
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (3).....	208
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtmortalität nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-67: Ergebnisse für kardiovaskulärer Tod nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	232
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	237
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-72: Ergebnisse für nicht-tödlicher Myokardinfarkt nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	251
Tabelle 4-73: Ergebnisse für nicht-tödlicher Schlaganfall nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Koronarrevaskularisation nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-75: Ergebnisse für instabile Angina pectoris nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von $\geq 24$ Stunden erforderten, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Nüchtern-Triglyceride nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	272

Tabelle 4-78: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Tabelle 4-79: Ergebnisse für schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	278
Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	279
Tabelle 4-81: Ergebnisse für PT: Muskelspasmen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Tabelle 4-82: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	283
Tabelle 4-83: Ergebnisse für PT: Diarrhö, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	284
Tabelle 4-84: Ergebnisse für PT: Obstipation, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Tabelle 4-85: Ergebnisse für PT: Dickdarmpolyp, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-86: Ergebnisse für PT: Ödem peripher, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	287
Tabelle 4-87: Ergebnisse für SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Tabelle 4-88: Ergebnisse für PT: Gicht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Tabelle 4-89: Ergebnisse für PT: Vitamin-D-Mangel, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	290
Tabelle 4-90: Ergebnisse für PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-91: Ergebnisse für PT: Angina pectoris instabil, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	293
Tabelle 4-92: Ergebnisse für PT: Ventrikuläre Extrasystolen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	294
Tabelle 4-93: Ergebnisse für PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	295
Tabelle 4-94: Ergebnisse für PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Tabelle 4-95: Ergebnisse für PT: Hautabschürfung, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	297

Tabelle 4-96: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	301
Tabelle 4-97: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Immunsystems, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302
Tabelle 4-98: Ergebnisse für alle UESI: Lebererkrankungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	303
Tabelle 4-99: Ergebnisse für alle UESI: gastrointestinale Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	305
Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: gastrointestinale Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Tabelle 4-101: Ergebnisse für alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Tabelle 4-103: Ergebnisse für alle UESI: andere Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwere UESI: andere Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	312
Tabelle 4-105: Ergebnisse für alle UESI: Blutungen jedweder Ursache nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-106: Ergebnisse für schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-107: Ergebnisse für alle UESI: gestörte Glukosekontrolle nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	316
Tabelle 4-108: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: gestörte Glukosekontrolle mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Tabelle 4-109: Ergebnisse für schwere UESI: gestörte Glukosekontrolle nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-110: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-111: Ergebnisse für schwere UESI: positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	321
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	324

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	325
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	325
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	326
Tabelle 4-116: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	326
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	328
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	329
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	329
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	330
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	332
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	332
Tabelle 4-123: Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene .....	337
Tabelle 4-124: Positive und negative Wirkungen von Icosapent-Ethyl +SoC im Vergleich zu Placebo + SoC .....	354
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	356
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REDUCE-IT.....	384
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REDUCE-IT.....	410

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Gesamtmortalität; ITT-Population .....	106
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für kardiovaskulärer Tod; ITT-Population.....	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“; ITT-Population.....	113
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“; ITT-Population.....	116
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“; ITT-Population.....	119
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“; ITT-Population.....	122
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt; ITT-Population .....	125
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall; ITT-Population .....	128
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Koronarrevaskularisation; ITT-Population .....	130
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für instabile Angina pectoris; ITT-Population .....	134
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten; ITT-Population .....	137
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Herzstillstand; ITT-Population.....	139
Abbildung 14: Beobachtete mediane Triglyceridwerte (mmol/l) über die Zeit; ITT-Population.....	143
Abbildung 15: Veränderung gegenüber Studienbeginn der medianen Triglyceridwerte (mmol/l) über die Zeit; ITT-Population .....	143
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für USA .....	230

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für nicht-USA.....	230
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch	231
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel.....	231
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering.....	232
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch.....	234
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel.....	234
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering.....	235
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern: $\geq 81,25 - \leq 191,5$ mg/dl.....	235
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern: $> 191,5 - \leq 253,5$ mg/dl.....	236
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern: $> 253,5 - \leq 830$ mg/dl.....	236
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für Alter: $< 65$ Jahre.....	238
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für Alter: $\geq 65$ Jahre.....	238
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für TG $\geq 200$ mg/dl mit HDL-C $\leq 35$ mg/dl: ja.....	239
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod,	

nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für TG $\geq$ 200 mg/dl mit HDL-C $\leq$ 35 mg/dl: nein .....	239
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert $\geq$ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq$ 40 mg/dl bei Männern und $\leq$ 50 mg/dl bei Frauen: ja .....	241
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert $\geq$ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq$ 40 mg/dl bei Männern und $\leq$ 50 mg/dl bei Frauen: nein .....	241
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: < 6,5 % .....	242
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: $\geq$ 6,5 % .....	242
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch.....	244
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel.....	244
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering .....	245
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für Alter: < 65 Jahre.....	247
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für Alter: $\geq$ 65 Jahre.....	247
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für ethnische Gruppe: weiß.....	248
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für ethnische Gruppe: nicht-weiß .....	248
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert $\geq$ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq$ 40 mg/dl bei Männern und $\leq$ 50 mg/dl bei Frauen: ja .....	249
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem	

Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert $\geq 150$ mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq 40$ mg/dl bei Männern und $\leq 50$ mg/dl bei Frauen: nein .....	249
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: $< 6,5$ % .....	250
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: $\geq 6,5$ % .....	250
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt für Alter: $< 65$ Jahre .....	252
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt für Alter: $\geq 65$ Jahre .....	252
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall für HbA1c-Wert: $< 6,5$ % .....	254
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall für HbA1c-Wert: $\geq 6,5$ % .....	254
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für Alter: $< 65$ Jahre .....	256
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für Alter: $\geq 65$ Jahre .....	257
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG: $\geq 81,25 - \leq 216$ mg/dl ( $<$ Median) .....	257
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG: $> 216 - \leq 4.401$ mg/dl ( $\geq$ Median) .....	258
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C: ja .....	258
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C: nein .....	259
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG $\geq 200$ mg/dl mit HDL-C $\leq 35$ mg/dl: ja .....	259
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG $\geq 200$ mg/dl mit HDL-C $\leq 35$ mg/dl: nein .....	260
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für hsCRP: $\leq 2$ mg/l .....	260
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für hsCRP: $> 2$ mg/l .....	261

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn: Diabetes .....	263
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn: kein Diabetes .....	264
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen): $\geq 81,25 - \leq 191,5$ mg/dl .....	264
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen): $> 191,5 - \leq 253,5$ mg/dl .....	265
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen): $> 253,5 - \leq 830$ mg/dl .....	265
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG $\geq$ Median und TG $<$ Median: $<$ Median ( $\geq 81,25 - \leq 216$ mg/dl) .....	266
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG $\geq$ Median und TG $<$ Median: $\geq$ Median ( $> 216 - \leq 4,401$ mg/dl) .....	266
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP: $\leq 2$ mg/l .....	267
Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP: $> 2$ mg/l .....	267
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP bei Männern: $\leq 2$ mg/l....	268
Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP bei Männern: $> 2$ mg/l....	268
Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von $\geq 24$ Stunden erforderten, für westliche Länder .....	270
Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von $\geq 24$ Stunden erforderten, für Osteuropa.....	270
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von $\geq 24$ Stunden erforderten, für periphere arterielle Verschlusskrankheit: ja .....	271
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von $\geq 24$ Stunden erforderten, für periphere arterielle Verschlusskrankheit: nein .....	271
Abbildung 75: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie REDUCE-IT .....	408



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Apo B	Apolipoprotein B
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1C
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
hsTnT	hochsensitives Troponin T
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention-to-Treat
l	Liter
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial
RLP-C	Remnant-Lipoprotein-Cholesterin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglyceride
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Mit dieser Aufarbeitung der Studienunterlagen soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl und  $< 500$  mg/dl) und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf der Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ermittelt werden.

##### **Datenquellen**

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Icosapent-Ethyl und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Die dabei identifizierte direkt vergleichende Studie REDUCE-IT wurde zusätzlich entsprechend der Vorgaben in den Studienergebnisdatenbanken und auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gesucht. Die REDUCE-IT Studie wurde für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Die Ergebnisse sind dem Studienbericht und zusätzlichen für das Dossier angefertigten Analysen entnommen. Die REDUCE-IT-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit zwei parallelen Gruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mithilfe folgender Selektionskriterien identifiziert:

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Icosapent-Ethyl

Kategorie	Einschlusskriterien <sup>1</sup>		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl und $< 500$ mg/dl) und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor	A1	Keine erhöhten Triglyceride, kein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, pädiatrische Patienten, Studienpopulation ist nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; Patienten ohne Statinbehandlung.
Intervention	E2	Icosapent-Ethyl in einer oralen Dosierung von vier Kapseln genommen als zwei 998 mg Kapseln zweimal täglich. Es wird als äquivalent angenommen, wenn vier Kapseln als zweimal 1 g zweimal täglich verwendet werden.	A2	Icosapent-Ethyl in anderer Dosierung oder anderem Behandlungsalgorithmus.
Vergleichstherapie	E3	Maximal tolerierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Fibraten und Cholesterinresorptionshemmern (d. h. Ezetimib)	A3	Andere Therapien, nicht in zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität wird berichtet / analysiert	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar
Studientyp	E5	Verblindete RCT	A5	RCT, für die keine Ergebnisse verfügbar sind; genetische, Tier-, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallbericht; Meta-Analysen/Reviewartikel, die nicht nur auf RCT beruhen, Reviewartikel ohne weitere relevante Quellen
Studiendauer	E6	$\geq 52$ Wochen	A6	$< 52$ Wochen

Kategorie	Einschlusskriterien <sup>1</sup>		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregistereintrag oder klinischer Studienbericht verfügbar, so dass eine mit dem CONSORT-Statement vereinbare Berichterstattung möglich ist	A7	Zusätzliche Publikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

1: Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten diese Kriterien erfüllen. Studien, für die weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien E1, E2, und E3 erfüllen, werden nur berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für die Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Studiendesign und die Methodik der eingeschlossenen RCT (REDUCE-IT) wurde entsprechend der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage bewertet und gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studie REDUCE-IT werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte wurden überprüft und diskutiert.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) und mit hohem kardiovaskulärem Risiko sowie einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und zusätzlichen Risikofaktoren basiert auf der RCT REDUCE-IT mit einem direkten Vergleich von Icosapent-Ethyl + Therapiestandard (SoC) und Placebo + SoC. Für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) bildet die Versorgung der Patienten in der REDUCE-IT-Studie den

Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext ab und entspricht damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

- UE von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,87 [0,74; 1,02]	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskulärer Tod	HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Mortalität und Morbidität</b>		
Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,77 [0,69; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Koronarrevaskularisation	HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte	HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung $\geq$ 24 Stunden erforderten	HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]	Kein Zusatznutzen belegt
Herzstillstand	HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
Alle UE	RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]	Kein Zusatznutzen belegt
Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE	RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]	Kein Zusatznutzen belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Bandscheibenprotrusion	RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Obstipation	RR [95 %-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Aufstoßen	RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Ödem peripher	RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Gicht	RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Vitamin-D-Mangel	RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	RR [95 %-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Vorhofflimmern	RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Muskelzerrung	RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Hautabschürfung	RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Ausschlag	RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Dermatitis	RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	RR [95 %-KI]: 1,352 [1,005; 1,818]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Muskelspasmen	RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Diarrhö	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Hyperkaliämie	RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht	RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Anämie	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI): Andere Blutungen	RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache	RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern	RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.		

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 274 (6,7 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 310 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC unabhängig von der Ursache. Das

Risiko der Gesamtmortalität war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 13 % numerisch geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,74; 1,02]) (Tabelle 4-B).

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

### ***Kardiovaskulärer Tod***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 174 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 213 (5,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Das Risiko des kardiovaskulären Tods war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 20 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]) (Tabelle 4-B).

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

### **Mortalität und Morbidität**

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 705 (17,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 901 (22,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 25 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]) (Tabelle 4-B).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 459 (11,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 606 (14,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 26 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]) (Tabelle 4-B).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

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

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

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

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 237 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 332 (8,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 30 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]) (Tabelle 4-B).

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

***Nicht-tödlicher Schlaganfall***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 85 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 118 (2,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Schlaganfall auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Schlaganfalls war in der Gruppe Icosapent-

Ethyl + SoC um 29 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]) (Tabelle 4-B).

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

### ***Koronarrevaskularisation***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 544 (13,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Koronarrevaskularisation auf. Das Risiko einer Koronarrevaskularisation war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 34 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]) (Tabelle 4-B).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 108 (2,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 157 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine instabile Angina pectoris auf. Das Risiko einer instabilen Angina pectoris war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 32 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]) (Tabelle 4-B).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 188 (4,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 154 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, auf. Das Risiko einer Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, zeigte keinen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]) (Tabelle 4-B).

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

### ***Herzstillstand***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 22 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein Herzstillstand auf. Das Risiko eines Herzstillstands war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 48 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]) (Tabelle 4-B).

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

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Vermeidung von Nebenwirkungen (BMJV 2019) vor.

### ***Alle UE***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 3.343 (81,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 3.326 (81,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]) (Tabelle 4-B).

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 815 (19,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 830 (20,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres, lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]) (Tabelle 4-B).

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

### **SUE**

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.252 (30,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.254 (30,7 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]) (Tabelle 4-B).

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 321 (7,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 335 (8,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf, zum Behandlungsabbruch führt. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt, unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]) (Tabelle 4-B).

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

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

#### *PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*

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

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

#### *PT: Bandscheibenprotrusion*

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

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

*PT: Obstipation*

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

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

*PT: Aufstoßen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 43 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 20 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Aufstoßen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Aufstoßen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Peripheres Ödem*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 267 (6,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 203 (5,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT peripheres Ödem auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT peripheres Ödem war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Gicht*

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

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

*PT: Vitamin-D-Mangel*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 94 (2,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 67 (1,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vitamin-D-Mangel auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vitamin-D-Mangel war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 61 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 31 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Vorhofflimmern*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 215 (5,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 159 (3,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vorhofflimmern auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vorhofflimmern war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Muskelzerrung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 62 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 39 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelzerrung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelzerrung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Hautabschürfung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 44 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 26 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hautabschürfung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hautabschürfung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Ausschlag*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 116 (2,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 83 (2,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Ausschlag auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Ausschlag war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Dermatitis*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 25 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Dermatitis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Dermatitis war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Muskelspasmen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 101 (2,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 136 (3,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelspasmen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelspasmen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]) (Tabelle 4-B).

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

*SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.350 (33,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.437 (35,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Diarrhö*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 367 (9,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 453 (11,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diarrhö auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Diarrhö war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Hyperkaliämie*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 32 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 55 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hyperkaliämie war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Erhöhtes Low-Density-Lipoprotein*

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

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

*PT: Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 54 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 79 (1,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]) (Tabelle 4-B).

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

*PT: Anämie*

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

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

***UE von besonderem Interesse (UESI) mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen***

*Alle UESI: Andere Blutungen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 312 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI andere Blutungen auf. Das Risiko eines UESI andere Blutungen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]) (Tabelle 4-B).

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

*Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 482 (11,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 404 (9,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI Blutungen jedweder Ursache auf. Das Risiko eines UESI Blutungen jedweder Ursache war in der Gruppe Icosapent-

Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]) (Tabelle 4-B).

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

*Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern*

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

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 127 (3,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 84 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, auf. Das Risiko eines UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]) (Tabelle 4-B).

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

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

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

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

schweres UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Tabelle 4-C: Positive und negative Wirkungen von Icosapent-Ethyl +SoC im Vergleich zu Placebo + SoC

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

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
	<u>Instabile Angina pectoris</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Herzstillstand</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<b>Schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen</b>	–	<u>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erfordert</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
<b>Nicht-schwere Nebenwirkungen</b>	<u>PT: Muskelspasmen</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Diarrhö</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Hyperkaliämie</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <u>PT: Anämie</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	<u>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Bandscheibenprotrusion</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Obstipation</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Aufstoßen</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Ödem peripher</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Gicht</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Vitamin-D-Mangel</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich <u>PT: Vorhofflimmern</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Muskelzerrung</u>

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
		<p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Hautabschürfung</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Ausschlag</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Dermatitis</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Andere Blutungen</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p>

In der Gesamtschau ergeben sich zehn positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität von Icosapent-Ethyl + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine Vorteile und zwei Nachteile von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC, für nicht-schwere Nebenwirkungen sieben Vorteile und 16 Nachteile von Icosapent-Ethyl + SoC gegenüber Placebo + SoC (Tabelle 4-C).

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

In zusätzlichen Analysen wurde gezeigt, dass Icosapent-Ethyl nicht nur wie beschrieben das erste Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert, sondern auch das Auftreten von

Folgeereignissen vermieden wird. In der REDUCE-IT Studie wurde gezeigt, dass für den primären Endpunkt Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris), 1.606 (55,2%) erste Ereignisse und 1.303 (44,8%) nachfolgende Ereignisse aufgetreten sind (davon 762 zweite Ereignisse, 272 dritte Ereignisse und 269 vierte oder weitere Ereignisse) (Bhatt et al. 2019a). Damit reduziert Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo die Gesamtereignisse des primären Endpunkts um 30 % (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,62; 0,78]) (Bhatt et al. 2019a). Vergleichbares gilt auch für die Einzelkomponenten und den wichtigen sekundären Endpunkt Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall, für den gegenüber Placebo die Gesamtereignisse um 28 % gesenkt werden (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,72 [0,63; 0,82]) (Bhatt et al. 2019a).

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

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

Icosapent-Ethyl ist somit eine neue Therapieoption bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Icosapent-Ethyl deckt in erheblichem Ausmaß den therapeutischen Bedarf und schließt die patientenrelevante Therapielücke an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei akzeptabler Verträglichkeit das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in hohem Maß senkt.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Mit dieser Aufarbeitung der Studienunterlagen soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl bei der Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und moderat erhöhten Triglyceridwerten (TG,  $\geq 150$  mg/dl und  $< 500$  mg/dl) und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf der Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ermittelt werden.

#### **Patientenpopulation**

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Icosapent-Ethyl ist das Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt: Icosapent-Ethyl wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Für das Dossier wird angenommen, dass die TG-Werte in einem Bereich von  $\geq 150$  mg/dl bis  $< 500$  mg/dl moderat erhöht sind. Icosapent-Ethyl wird bei mit Statinen behandelten Patienten angewendet. Bei Patienten mit (moderat) erhöhten Triglyceriden stellen Statine den Therapiestandard zur Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

### **Intervention**

Icosapent-Ethyl wird oral in Form von vier Kapseln verabreicht, wobei zweimal täglich jeweils zwei Kapseln zu 998 mg eingenommen werden. Die Einnahme von vier Kapseln in Form von zwei 1-g-Kapseln zweimal täglich gilt als Äquivalent.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**

Die folgende zVT wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt: maximal tolerierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern.

### **Endpunkte**

Das Ausmaß der Nutzen und Zusatznutzen wird im Hinblick auf patientenrelevante therapeutische Effekte in den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

### **Studientypen**

Die Bewertung der medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl basiert auf verblindeten randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

## **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer*

*tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf der Grundlage von Studiendaten dargestellt, die zur Beantwortung der Frage gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Um die Vollständigkeit der bestmöglichen Evidenz zum Ableiten des Zusatznutzens zu gewährleisten, wurden eine bibliografische Literaturrecherche und eine systematische Suche in Studienregistern für RCT durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die zur Beurteilung des Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl herangezogen werden, basieren auf der zuvor genannten Fragestellung und dem PICOS-Schema mit Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten und Studiendesign (DCZ 2019). Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien sind wie folgt definiert und begründet:

### **Patientenpopulation**

Die relevante Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation von Icosapent-Ethyl.

Icosapent-Ethyl wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl und  $< 500$  mg/dl) sowie:

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

### **Intervention**

Icosapent-Ethyl wird oral in Form von vier Kapseln verabreicht, wobei zweimal täglich jeweils zwei Kapseln zu 998 mg eingenommen werden. Die Einnahme von vier Kapseln in Form von zwei 1-g-Kapseln zweimal täglich gilt als Äquivalent.

### **Vergleichstherapie**

Die folgende zVT wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt: maximal tolerierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Fibraten, Statinen und Cholesterinresorptionshemmern.

Da Fibrate in der Versorgung der Zielpopulation von Icosapent-Ethyl nur eine untergeordnete Rolle spielen und von einer Anwendung in Kombination mit Statinen abgeraten wird bzw. diese kontraindiziert ist (siehe dazu die detaillierten Erläuterungen in Modul 3) ist es für den Einschluss einer Studie in die vorliegende Nutzenbewertung nicht erforderlich, dass Fibrate vor dem Hintergrund einer Statinbehandlung gegeben werden. Weiterhin werden auch Studien in der Nutzenbewertung berücksichtigt, bei denen nicht berichtet wird, ob die Patienten die maximal tolerierte Therapie erhalten haben.

**Endpunkte**

Das Ausmaß der Nutzen und Zusatznutzen wird im Hinblick auf patientenrelevante therapeutische Wirkungen in den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Studien, die **nur** die Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Verringerung von Nebenwirkungen zuließen, werden nicht für den Einschluss berücksichtigt.

**Studientyp**

Die Bewertung der medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl basiert auf verblindeten RCT. Entsprechend dem Methodenpapier von IQWiG, Version 6.0, stellen methodisch angemessene und ordnungsgemäß durchgeführte RCT die zuverlässigsten Ergebnisse für die Beurteilung der Wirkung einer medizinischen Intervention zur Verfügung, da sie Endpunkte mit geringstmöglicher Unsicherheit umfassen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2020a).

**Studiendauer**

Zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit sollte die Studiendauer mindestens 52 Wochen betragen.

**Veröffentlichungstyp**

Es werden nur Studien eingeschlossen, für die Vollpublikationen, Ergebnisse der Studienregistereinträge oder Studienberichte vorliegen, sodass eine Bewertung in Übereinstimmung mit dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement betreffend die konsolidierten Standards zur Berichterstattung bei klinischen Studien möglich ist.

**Sprache**

Es werden nur solche Studien ausgewählt, die auf Deutsch oder Englisch publiziert sind. Englisch ist die allgemein anerkannte Lingua franca der Wissenschaft, sodass davon ausgegangen werden kann, dass einschlägige medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Deutschsprachige Quellen können Informationen enthalten, die im deutschen Versorgungskontext relevant sind.

Die bibliografischen Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA werden entsprechend den Anforderungen des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4. Tabelle 4-D zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der einschlägigen RCT.

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Icosapent-Ethyl

Kategorie	Einschlusskriterien <sup>1</sup>		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und moderat erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl und $< 500$ mg/dl) und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor	A1	Keine erhöhten Triglyceride, kein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, pädiatrische Patienten, Studienpopulation ist nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; Patienten ohne Statinbehandlung.
Intervention	E2	Icosapent-Ethyl in einer oralen Dosierung von vier Kapseln genommen als zwei 998 mg Kapseln zweimal täglich. Es wird als äquivalent angenommen, wenn vier Kapseln als zweimal 1 g zweimal täglich verwendet werden.	A2	Icosapent-Ethyl in anderer Dosierung oder anderem Behandlungsalgorithmus.
Vergleichstherapie	E3	Maximal tolerierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Fibraten und Cholesterinresorptionshemmern (d. h. Ezetimib)	A3	Andere Therapien, nicht in zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität wird berichtet / analysiert	A4	Kein Endpunkt der genannten Kategorien ist verfügbar
Studientyp	E5	Verblindete RCT	A5	RCT, für die keine Ergebnisse verfügbar sind; genetische, Tier-, In-Vitro- oder nicht-randomisierte Studien, Fallbericht; Meta-Analysen/Reviewartikel, die nicht nur auf RCT beruhen, Reviewartikel ohne weitere relevante Quellen
Studiendauer	E6	$\geq 52$ Wochen	A6	$< 52$ Wochen

Kategorie	Einschlusskriterien <sup>1</sup>		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregistereintrag oder klinischer Studienbericht verfügbar, so dass eine mit dem CONSORT-Statement vereinbare Berichterstattung möglich ist	A7	Zusätzliche Publikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts, Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

1: Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Intervention) und E3 (Vergleichstherapie) ist es ausreichend wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten diese Kriterien erfüllen. Studien, für die weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien E1, E2, und E3 erfüllen, werden nur berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für die Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Einschlägige Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl wurden mithilfe einer bibliografischen Literaturrecherche gefunden. Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.06.2021 mithilfe der Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken Medline und Embase sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination aus Schlüsselwortblöcken für Indikation und Intervention. Die Suchstrategie wird an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Begrenzung wird nicht verwendet. Es werden nur Studien berücksichtigt, die auf Deutsch oder Englisch publiziert sind. Weiterführende Informationen betreffend die Recherche und eine ausführliche Liste aller Suchstrategien und Suchbegriffe gehen aus Anhang 4-A hervor.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Studien mit Icosapent-Ethyl in Studienregistern wurde am 01.06.2021 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), dem Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) sowie EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) durchgeführt.

Je nach den Möglichkeiten der jeweiligen Datenbank werden für Indikation und Intervention Schlüsselwörter verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche werden nicht vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien werden an die durchsuchten Plattformen angepasst. Dies ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Außerdem wurde eine gezielte Suche betreffend Studienergebnisse von bereits anderweitig identifizierten Studien in der Datenbank der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/Arzneimittel/Arzneimittel-recherchieren/amis/>) durchgeführt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde gemäß den Vorgaben auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen gemäß §35a SGB V gesucht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion der Studien aus den Suchergebnissen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion erfolgt auf der Grundlage der im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Ein Konsens bei unterschiedlichen Meinungen während des Selektionsprozesses wird im Rahmen eines Gesprächs erzielt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien basierte auf den in den Studienberichten und Vollpublikationen verfügbaren Informationen. Auf Studienebene wurde die endpunktübergreifende mögliche Verzerrung in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten sowie der behandelnden Personen, der ergebnisgesteuerten Berichterstattung und sonstiger Aspekte beurteilt. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden mögliche Verzerrungen im

Hinblick auf Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial jedes genannten Aspekts wurde als hoch oder niedrig eingestuft und gemäß der Verfahrensordnung in tabellarischer Form zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial wurde als „hoch“ eingestuft, wenn die Ergebnisse möglicherweise in ihrer Grundaussage anders ausfallen würden, wenn die Verzerrungsaspekte behoben würden. Dies führte nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie oder des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Andererseits liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial dann vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit einem hohen Wahrscheinlichkeitsgrad ausgeschlossen werden kann. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials wurde verwendet, um die Beurteilung der Ergebnissicherheit zu diskutieren.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik sind für RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart, Anhang 4-E) dargestellt. Zusätzlich zu der Checkliste basiert die Anwendung des CONSORT-Statements auf weiteren Erklärungen individueller Items (Moher et al. 2010; Schulz et al. 2010). Demzufolge sollten das Ziel der Studie und die entsprechenden Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die in Betracht gezogenen Endpunkte unter Verwendung

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

hinreichender Kriterien klar definiert sein (Items 2b–6). Zur Beurteilung der Signifikanz der Studien müssen die Einzelheiten bezüglich der Fallzahlbestimmung, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Zuteilung von Patienten zu Interventionen, der Verblindung und schließlich der Verwendung angemessener statistischer Analysemethoden (Items 7–12) dargestellt werden. Weiterhin sind Informationen betreffend die Anzahl eingeschlossener, behandelter und analysierter Patienten bereitgestellt. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung sind hinreichend beschrieben. Darüber hinaus ist der Zeitraum der Rekrutierung und der eigentlichen Studie angegeben, sodass die Möglichkeit besteht, dies zu einem späteren Zeitpunkt chronologisch zu ordnen (Items 13–14).

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation der relevanten Studie mit Icosapent-Ethyl, REDUCE-IT, ist anhand der folgenden Charakteristika gemäß Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

- Demographische Charakteristika
  - Alter (Jahre)
  - Geschlecht

- Ethnische Gruppe
- Ethnische Herkunft
- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- Body Mass Index (BMI)(kg/m<sup>2</sup>)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Taillenumfang (cm)
  - Niereninsuffizienz
  - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei Baseline (eGFR), n (%)
  - Diabetes, n (%)
  - Bluthochdruck (Blutdruck, systolisch  $\geq 140$  mmHg ODER  $\geq 90$  mmHg), n (%)
  - Metabolisches Syndrom, n (%)
  - Glukosestoffwechselstörung, n (%)
  - Nüchtern-Triglyceride (TG), Gesamtcholesterin (TC), LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C), Nicht-HDL-C, VLDL-Cholesterin (VLDL-C), Apolipoprotein B (apo B), hochsensitives C-reaktives Protein (High Sensitivity C-Reactive Protein) (hsCRP), hochempfindliches Troponin T (hsTnT) und Remnant-Lipoprotein-Cholesterin (RLP-C)
  - Vorgeschichte mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung
    - Vorgeschichte mit atherosklerotischer koronarer Herzkrankheit und verwandten Morbiditäten
    - Vorgeschichte mit atherosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung und verwandten Morbiditäten
    - Vorgeschichte mit atherosklerotischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit
  - Vorgeschichte mit nicht atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung
    - Vorgeschichte mit strukturellen Herzerkrankungen
    - Vorgeschichte mit Herzrhythmusstörungen

- Vorgeschichte mit nicht kardialen/nicht atherosklerotischen Gefäßerkrankungen

### Patientenrelevante Endpunkte

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV), werden Ergebnisse betreffend die folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit zur Beurteilung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl verglichen mit der zVT gemäß § 3 Absatz 2 und 1 im 5. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA (BMJV 2019; G-BA 2021) herangezogen. „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (IQWiG 2020a).

Die in dieses Dossier aufgenommene Studie berücksichtigt die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren. Die in diesem Dossier berücksichtigten Endpunkte sind nachstehend aufgeführt. Anschließend wird die Patientenrelevanz und die Validierung dieser Endpunkte bewertet.

Tabelle 4-E: In diesem Dossier berücksichtigte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Mortalität	Morbidity	Lebensqualität	Verträglichkeit
Gesamt mortalität	✓			
Kardiovaskulärer Tod	✓			
Kombination klinischer Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> <li>○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>○ Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>○ Koronarrevaskularisation</li> <li>○ Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte (Instabile Angina pectoris)</li> </ul> (Primärer Endpunkt)	✓	✓		
Kombination aus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> <li>○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>○ Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul> (Wichtiger sekundärer Endpunkt)	✓	✓		
Kombination aus	✓	✓		

<b>Endpunkt</b>	<b>Mortali- tät</b>	<b>Morbidi- tät</b>	<b>Lebens- qualität</b>	<b>Verträglichkeit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> <li>○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> </ul>				
Kombination aus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtmortalität</li> <li>○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>○ Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul>	✓	✓		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt		✓		
Nicht-tödlicher Schlaganfall		✓		
Koronarrevaskularisation		✓		
Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie ermittelt wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte (Instabile Angina pectoris)		✓		
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung $\geq$ 24 Stunden erforderten		✓		
Herzstillstand		✓		
Veränderung der Nüchtern-Triglyceride (TG) gegenüber Studienbeginn		✓		
Alle unerwünschten Ereignisse (UE)				✓
Schwerwiegende UE (SUE)				✓
Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE				✓
UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten				✓
UE, SUE, Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)				✓
UE von besonderem Interesse (UESI)				✓
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TG: Triglyceride; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				

## **Mortalität**

### ***Gesamt mortalität***

#### *Patientenrelevanz:*

Die Verlängerung des Überlebens (in diesem Fall die Reduzierung der Gesamt mortalität) ist aus Patientensicht zweifellos der wichtigste Endpunkt. Die AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz dieses Endpunkts (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des Mortalitätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulärem Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

#### *Operationalisierung/Validität:*

Der Endpunkt wird als Anzahl Todesfälle, unabhängig von der Ursache, operationalisiert. Er ist definiert als Zeitraum zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Todesdatum. Die Gesamt mortalität wurde nach frühestem Zeitpunkt des Widerrufs der Einwilligungserklärung für die Nachbeobachtung, Stichtag oder letztem dokumentiertem Patientenüberleben rechtszensiert. In der REDUCE-IT-Studie wurden Todesfälle zuverlässig und unabhängig von subjektiven Beurteilungen durch Patienten oder andere Prüfärzte erfasst. In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle Todesfälle von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse (Clinical Endpoint Committee) hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

### ***Kardiovaskulärer Tod***

#### *Patientenrelevanz:*

Kardiovaskulärer Tod ist in Deutschland und weltweit die häufigste Todesursache (Destatis 2020; WHO 2020). Die Verlängerung des Überlebens (in diesem Fall die Reduzierung der krankheitsspezifischen Mortalität) hat aus Patientensicht zweifellos eine hohe Bedeutung. AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz der Verlängerung des Überlebens (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Mortalitätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulärem Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

#### *Operationalisierung/Validität:*

Kardiovaskulärer Tod umfasst Todesfälle nach akutem Myokardinfarkt (AMI), plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Amarin Pharma, Inc. 2019). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle Todesfälle von einem

unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

## **Mortalität und Morbidität**

***Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte) [primärer Endpunkt]***

### *Patientenrelevanz:*

Dieser kombinierte Endpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „nicht-tödlicher Schlaganfall“, „Koronarrevaskularisation“ und „instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte“. Die fünf in diesem Endpunkt kombinierten Komponenten sind patientenrelevant (für weiterführende Einzelheiten siehe die entsprechenden Abschnitte) und haben aufgrund ihrer irreversiblen Folgen einen vergleichbaren Schweregrad. AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz der Verlängerung des Überlebens und der Reduzierung schwerer Morbidität (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung der krankheitsspezifischen Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten von hoher Relevanz.

### *Operationalisierung/Validität:*

Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente „kardiovaskulärer Tod“ umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Amarin Pharma, Inc. 2019). Für die Komponente „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ gelten die Standarddefinitionen (siehe Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (Bhatt et al. 2019b)). Die Komponente „nicht-tödlicher Schlaganfall“ ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde (Bhatt et al. 2019b). Die Komponente „Koronarrevaskularisation“ ist ein Verfahren unter Verwendung eines Katheters oder im Rahmen eines offenen Eingriffs, um die Blutversorgung des Myokards zu verbessern. Die Komponente „instabile Angina pectoris“ ist definiert als eine Myokardischämie (für Einzelheiten siehe spezifischen Abschnitt unten). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

***Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall [wichtiger sekundärer Endpunkt]******Patientenrelevanz:***

Dieser kombinierte Endpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht-tödlicher Schlaganfall“. Die drei in diesem Endpunkt kombinierten Komponenten sind patientenrelevant (für weiterführende Einzelheiten siehe die entsprechenden Abschnitte) und haben aufgrund ihrer irreversiblen Folgen einen vergleichbaren Schweregrad. AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz der Verlängerung des Überlebens und der Reduzierung schwerer Morbidität (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung der krankheitsspezifischen Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten von hoher Relevanz.

***Operationalisierung/Validität:***

Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente „kardiovaskulärer Tod“ umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Amarin Pharma, Inc. 2019). Für die Komponente „Myokardinfarkt“ gelten die Standarddefinitionen (siehe Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (Bhatt et al. 2019b)). Die Komponente „Schlaganfall“ ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde (Bhatt et al. 2019b). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

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

Dieser kombinierte Endpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. Beide in diesem Endpunkt kombinierten Komponenten sind patientenrelevant (für weiterführende Einzelheiten siehe die entsprechenden Abschnitte) und haben aufgrund ihrer irreversiblen Folgen einen vergleichbaren Schweregrad. AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz der Verlängerung des Überlebens und der Reduzierung schwerer Morbidität (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung der krankheitsspezifischen Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten von hoher Relevanz.

*Operationalisierung/Validität:*

Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente „kardiovaskulärer Tod“ umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Amarin Pharma, Inc. 2019). Für die Komponente „Myokardinfarkt“ gelten die Standarddefinitionen (siehe Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (Bhatt et al. 2019b)). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

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

Dieser kombinierte Endpunkt besteht aus den patientenrelevanten Ereignissen „Gesamtmortalität“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht-tödlicher Schlaganfall“. Die drei in diesem Endpunkt kombinierten Komponenten sind patientenrelevant (für weiterführende Einzelheiten siehe die entsprechenden Abschnitte) und haben aufgrund ihrer irreversiblen Folgen einen vergleichbaren Schweregrad. AM-NutzenV betont ebenfalls die Patientenrelevanz der Verlängerung des Überlebens und der Reduzierung schwerer Morbidität (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung der Mortalität und der kardiovaskulären Morbidität in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten von hoher Relevanz.

*Operationalisierung/Validität:*

Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente „Gesamtmortalität“ umfasst Todesfälle unabhängig von der Ursache (Amarin Pharma, Inc. 2019). Für die Komponente „Myokardinfarkt“ gelten die Standarddefinitionen (siehe Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (Bhatt et al. 2019b)). Die Komponente „Schlaganfall“ ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde (Bhatt et al. 2019b). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

## Morbidität

### *Nicht-tödlicher Myokardinfarkt*

#### *Patientenrelevanz:*

Ein akuter Myokardinfarkt, die schwerwiegendste Manifestation einer koronaren Herzkrankheit, trifft jährlich mehr als 7 Millionen Menschen weltweit (Reed et al. 2017). Begleitet wird ein Myokardinfarkt üblicherweise von Symptomen wie Brustschmerz oder Unwohlsein, das sich zu intensivem Druck, Schmerz oder Beschwerden in einem oder beiden Armen, Kiefer, Hals, Rücken oder Magen entwickeln kann. Weitere häufige Symptome eines Myokardinfarkts sind Kurzatmigkeit, Übelkeit, Schwächegefühl und Schwindelgefühl bis hin zur Ohnmacht sowie Schwitzen (American Heart Association 2020a). Zudem kann ein Myokardinfarkt schwerwiegende Komplikationen wie lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen (Ersbøll et al. 2013). Die ausgesprochen hohe Mortalitätsrate (> 40 %) bei Patienten mit kardiogenem Schock nach einem akuten Myokardinfarkt ist weiterhin ein ungelöstes Problem (Anderson und Morrow 2017). Nicht-tödliche Myokardinfarkte verursachen schwerwiegende Belastungen für die Patienten, insbesondere was relevante Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrifft. Studien haben gezeigt, dass sie bei Personen, die einen Myokardinfarkt überlebt haben, in den Bereichen allgemeine Gesundheit, körperliche Gesundheit, tägliche Aktivitäten und psychische Gesundheit geringer ist als in der allgemeinen Bevölkerung (Huber et al. 2020; Kirchberger et al. 2020; Mollon und Bhattacharjee 2017; Munyombwe et al. 2020; Timóteo et al. 2020). Die Reduzierung einer schweren Morbidität und die Verbesserung des Gesundheitszustands sind sicherlich wesentlich für Patienten. AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz dieser Wirkungen hervor (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Morbiditätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

#### *Operationalisierung/Validität:*

In der REDUCE-IT-Studie (Bhatt et al. 2019b) wird der Begriff Myokardinfarkt dann verwendet, wenn Anzeichen einer Myokardnekrose in Gegenwart einer Myokardischämie vorliegen. Generell verlangt die Diagnose eines Myokardinfarkts folgende Kombination:

- Anzeichen einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker oder postmortale pathologische Befunde [nur bei tödlichem Myokardinfarkt]); und
- ergänzende Informationen von klinischer Präsentation, elektrokardiografischen Veränderungen oder den Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung.

Für den Befund Myokardinfarkt sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines Myokardinfarkts sollten auch die klinischen

Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als Myokardinfarkt diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines Myokardinfarkts zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind. In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

### ***Nicht-tödlicher Schlaganfall***

#### *Patientenrelevanz:*

Gemäß der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache in Deutschland und weltweit sowie eine Hauptursache für Behinderungen bei Erwachsenen (Mader und Schwenke 2020). Wie aus der Leitlinie hervorgeht, können nicht-tödliche Schlaganfälle verschiedene dauerhafte, zum Teil erhebliche motorische und Mobilitätsstörungen (Arm- und Beinparese, Apraxie usw.), Sprech- und Sprachstörungen, Wahrnehmungsstörungen und psychische Störungen verursachen (Mader und Schwenke 2020). Es wurde berichtet, dass nicht-tödliche Schlaganfälle schwere Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verursachen (Baumann et al. 2012; Buck et al. 2004; Chen et al. 2020; Heiberg et al. 2020; Wang und Langhammer 2018). Die Reduzierung einer schweren Morbidität und die Verbesserung des Gesundheitszustands sind mit Sicherheit für Patienten wesentlich. AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz dieser Wirkungen hervor (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

#### *Operationalisierung/Validität:*

In der REDUCE-IT-Studie ist der Begriff Schlaganfall definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde (Bhatt et al. 2019b). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle Schlaganfälle von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

### ***Koronarrevaskularisation***

#### *Patientenrelevanz:*

Die Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation (Bypass, Ballonkatheter, Thrombolyse) ergibt sich aus einer bedeutsamen und deswegen therapiepflichtigen Einschränkung des Blutflusses zum Herzen. Ohne Koronarrevaskularisation kann dies zu ernststen, potenziell tödlichen Komplikationen wie Myokardinfarkt oder ischämischer Kardiomyopathie führen. Demzufolge

ist die Indikation für eine Koronarrevaskularisation ein Ausdruck für einen schwerwiegenden patientenrelevanten Zustand.

Für die Behandlung einer komplexen koronaren Herzkrankheit wird abhängig von Faktoren wie Komplexität der Läsion, linksventrikulärer Funktion, Komorbiditäten und persönlichen Vorlieben des behandelnden Arztes und des Patienten entweder eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder ein Koronararterienbypass (CABG) empfohlen (Sanchez et al. 2016).

Bei Hochrisiko-KHK-Patienten kann eine Koronarrevaskularisation sowohl die Lebensqualität verbessern als auch unerwünschte klinische Ereignisse verringern (Kirtane et al. 2016). Obwohl für Patienten mit klinischen Hochrisiko-Symptomen (wie akutem Koronarsyndrom, stabiler ischämischer Herzerkrankung mit Hochrisiko-Anatomie oder refraktären Symptomen) der Einsatz einer Koronarrevaskularisation in aktuellen klinischen Leitlinien unterstützt wird, war die Anwendung im letzten Jahrzehnt rückläufig (Kirtane et al. 2016).

Eine hämodynamisch bedeutsame Koronarstenose bei einem Patienten ist eine Indikation für die Koronarrevaskularisation. Faktoren wie die prognostizierte iatrogene Mortalität, die anatomische Komplexität der kardiovaskulären Erkrankung und die erwartete Vollständigkeit der Koronarrevaskularisation sind wichtige Aspekte bei der Entscheidung für eine bestimmte Form der Koronarrevaskularisation: Koronarrevaskularisation mithilfe der perkutanen Koronarintervention oder Koronarrevaskularisation mithilfe eines Koronararterienbypasses (Sousa-Uva et al. 2019). Beide Verfahren erfordern eine Hospitalisierung mit potenziellen Komplikationen und Mortalität und sind mit Sicherheit für Patienten relevant. Die AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz einer Reduzierung von Morbidität und Mortalität hervor (BMJV 2019).

#### *Operationalisierung/Validität:*

In der REDUCE-IT-Studie ist die Koronarrevaskularisation ein Verfahren unter Verwendung eines Katheters oder eines offenen Eingriffs, um die Blutversorgung des Myokards zu verbessern. Katheterisierungsinstrumente (z.B. Ballonkatheter, Schneidballons, Atherektomie-katheter, Laser, unbeschichtete Metallstents und medikamentenfreisetzende Stents) verbessern die Durchblutung des Myokards, indem sie das Lumen am Ort der Stenose/Läsion vergrößern. Ein Bypass (arteriell, venöse oder synthetisch), verbessert die Durchblutung des Myokards, indem eine Umleitung des Blutflusses distal zum Ort der Stenose/Läsion bereitstellt wird. Die Einführung eines Führungsdrahts durch einen Führungskatheter in ein Koronargefäß oder einen Bypass für eine perkutane Koronarintervention (PCI) gilt als beabsichtigte PCI. Die Einführung eines Führungsdrahts bei der Beurteilung des Schweregrads von moderaten Läsionen mittels intravaskulären Ultraschalls, Doppler-Sonografie oder fraktionelle Flussreserve gilt NICHT als PCI (Bhatt et al. 2019b). In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

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

*Patientenrelevanz:*

Myokardischämie verursacht Angina, instabile Angina sowie, weniger häufig, Kurzatmigkeit aufgrund einer linksventrikulären ischämischen Dysfunktion (Angina-ähnlich) sowie Herzrhythmusstörungen (Crossman 2004). Zu den Symptomen einer instabilen Angina (gelegentlich auch als akutes Koronarsyndrom bezeichnet) gehören unerwartete Brustschmerzen, die gewöhnlich im Ruhezustand auftreten (American Heart Association 2020b). Im Gegensatz zur stabilen Angina wird die instabile Angina häufig als schwerer und heftiger Schmerz beschrieben (Patel et al. 2017). Eine insuffiziente Durchblutung des Herzmuskels – Atherosklerose – ist eine häufige Ursache für instabile Angina (American Heart Association 2020b). Außerdem kann eine Ruptur auftreten, die ein Koronargefäß verletzt, was zu Gerinnselbildung führt und die Durchblutung des Herzmuskels blockiert. Aus diesen Gründen sollte eine instabile Angina laut American Heart Foundation als Notfall behandelt werden (American Heart Association 2020b). Die Ursache für instabile Angina bei praktisch allen Patienten mit akuter Myokardischämie ist eine atherosklerotische koronare Herzkrankheit. Zu den wichtigsten Komplikationen einer instabilen Angina gehören Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod (Goyal und Zeltser 2020). Aufgrund der Symptome und der möglichen Folgen einer instabilen Angina pectoris sind die Reduzierung einer schweren Morbidität und die Verbesserung des Gesundheitszustands mit Sicherheit für Patienten wesentlich. Die AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz dieser Wirkungen hervor (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Morbiditätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

*Operationalisierung/Validität:*

Eine instabile Angina pectoris, die Hospitalisierung erfordert, ist wie folgt definiert: (Bhatt et al. 2019b)

1. Symptome einer Myokardischämie in Ruhe (Brustschmerz oder dergleichen) oder eine immer öfter auftretende Angina mit häufigen Episoden, die mit einem zunehmenden Rückgang der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden sind

UND

2. Ungeplantes Aufsuchen einer Gesundheitseinrichtung und Hospitalisierung (einschließlich stationärer Beobachtung wegen Brustschmerz) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der jüngsten Symptome

UND

3. Mindestens eines der folgenden Kriterien:

a. Neue oder sich verschlechternde Änderung der ST-Strecke oder T-Welle im Ruhe-EKG

- ST-Hebung

Neue ST-Hebung am J-Punkt in 2 anatomisch aufeinanderfolgenden Ableitungen mit folgenden Cut-off-Werten:  $\geq 0,2$  mV bei Männern ( $> 0,25$  mV bei Männern  $< 40$  Jahre) oder  $\geq 0,15$  mV bei Frauen in V2-V3 und/oder  $\geq 0,1$  mV in allen anderen Ableitungen.

- ST-Senkung und Änderung der T-Welle

Neue horizontale oder deszendierende ST-Senkung  $\geq 0,05$  mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen; und/oder neue T-Inversion  $\geq 0,1$  mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.

Die vorstehend aufgeführten EKG-Kriterien veranschaulichen Muster, die einer Myokardischämie entsprechen. Es ist bekannt, dass weniger ausgeprägte EKG-Anomalien eine ischämische Reaktion darstellen können und in die Kategorie anomale EKG-Befunde fallen können.

b. Eindeutige Evidenz einer Myokardischämie nach Myokardszintigrafie (eindeutiger, reversible Perfusionsdefekt), Belastungsechokardiografie (reversible anomale Wandbewegung) oder MRT (Myokardperfusionsdefizit bei pharmakologischer Belastung), die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt

c. Angiografische Evidenz mit  $\geq 70$  % Läsion und/oder Thrombus in einer epikardialen Koronararterie, die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt

d. Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation (PCI oder CABG) während desselben Krankenhausaufenthalts. Dieses Kriterium wäre erfüllt, wenn die Aufnahme aufgrund einer Myokardischämie zu einer Überführung in eine andere Einrichtung zwecks Koronarrevaskularisation führen würde, ohne dazwischenliegende Entlassung nach Hause

UND

#### 4. Kein Anzeichen eines akuten Myokardinfarkts

In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

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

#### *Patientenrelevanz:*

2018 wurden in Deutschland 478.025 Personen wegen Herzrhythmusstörungen stationär aufgenommen (Deutsche Herzstiftung 2020). Vorhofflimmern (VF) ist in Deutschland die häufigste Form von Herzrhythmusstörung (Deutsche Herzstiftung 2020). Hinzu kommt, dass Herzrhythmusstörungen mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden sind (Deutsche Herzstiftung 2020). Aufgrund der Symptome und der möglichen Folgen einer Herzrhythmusstörung sind die Reduzierung einer schweren Morbidität und die Verbesserung des Gesundheitszustands mit Sicherheit für Patienten wesentlich. Entsprechend dem Methodenpapier von IQWiG ist patientenrelevant folgendermaßen definiert: „patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre

oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (IQWiG 2020a). Auch das IQWiG betrachtet therapiepflichtige Herzrhythmusstörungen als patientenrelevanten Endpunkt (e.g. IQWiG 2020b). Eine Hospitalisierung ist bereits ein patientenrelevanter Endpunkt, da dieses Ereignis aufgrund der Verschlechterung des Gesundheitszustands eine Stresssituation für den Patienten darstellt, wobei der Patient in der Wahrnehmung seiner üblichen Aktivitäten und Funktionen eingeschränkt ist. AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz dieser Wirkungen hervor (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Morbiditätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

#### *Operationalisierung/Validität:*

Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderten, sind als Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 Stunden Dauer bei Primärdiagnose Herzrhythmusstörung definiert. In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

#### ***Herzstillstand***

##### *Patientenrelevanz:*

2018 wurden in Deutschland 7.505 Personen wegen Herzstillstands stationär aufgenommen (GBE-Bund 2020). In nur 4.091 dieser Fälle war eine Reanimierung erfolgreich (GBE-Bund 2020). Aufgrund der Symptome und der Mortalität eines Herzstillstands sind die Reduzierung der Mortalität und einer schweren Morbidität sowie die Verbesserung des Gesundheitszustands mit Sicherheit für Patienten wesentlich. AM-NutzenV hebt ebenfalls die Patientenrelevanz dieser Wirkungen hervor (BMJV 2019). Aus Patientensicht ist die Reduzierung des krankheitsspezifischen Morbiditätsrisikos in einer Situation mit hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor sowie erhöhten Triglyceridwerten ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapiewahl.

##### *Operationalisierung/Validität:*

In der REDUCE-IT-Studie, die die Grundlage für diese Nutzenbewertung darstellt, wurden alle kardiovaskulären Ereignisse von einem unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse hinsichtlich ihres Typs und ihrer Ursachen bewertet. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als valide betrachtet.

#### ***Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn***

##### *Patientenrelevanz:*

Hypertriglyceridämie (definiert als TG  $> 150$  mg/dl) ist statistisch mit relevanter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert (Chapman et al. 2011; Herrington et al.

2016; Nordestgaard und Varbo 2014; Nordestgaard 2016). In der REDUCE-IT-Studie gelten erhöhte TG-Werte trotz Statin-Hintergrundtherapie als Biomarker zur Erkennung der Zielpopulation, die von einer weiteren Behandlung mit Icosapent-Ethyl als Zusatz zu Statinen profitieren kann.

#### *Validität:*

TG-Werte werden regelmäßig mit validierten Labortests gemessen und gelten daher als valide.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### *Patientenrelevanz*

Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte sind im Allgemeinen als Endpunkte für die Bestimmung des Sicherheitsprofils und für die Beurteilung von Nutzen und Schäden medizinischer Interventionen anerkannt und daher für Patienten direkt relevant. Sie spiegeln die Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels wider und liefern Informationen über die Nebenwirkungen des Arzneimittels. Hierzu gehören alle UE, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten (IQWiG 2020a).

Die Sicherheit und Verträglichkeit einer Dauertherapie bei chronisch kranken Patienten sind im Allgemeinen von besonderer Bedeutung.

#### *Operationalisierung*

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, wobei ein kausaler Zusammenhang mit dem geprüften Arzneimittel nicht zwangsläufig vorlag. Ein UE konnte somit jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich anomaler Laborbefunde), Symptom oder eine solche Krankheit sein, das bzw. die vorübergehend mit der Verwendung des Prüfmedikaments assoziiert war, gleichgültig, ob es bzw. sie mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stand oder nicht. Alle UE, einschließlich beobachteter oder vom Patienten freiwillig gemeldeter Probleme, Beschwerden oder Symptome wurden im entsprechenden Prüfbogen (CRF) erfasst. Jedes UE wurde auf Dauer, Intensität und kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament oder anderen Faktoren beurteilt.

Jeder medizinische Zustand, der beim Screening des Patienten oder bei Studienbeginn bereits vorlag und der sich nach der Randomisierung nicht verschlechterte, wurde nicht als behandlungsbedingtes UE berichtet. Medizinische Zustände oder Anzeichen oder Symptome, die bei Studienbeginn existierten, deren Schweregrad oder Ernsthaftigkeit sich jedoch zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie erhöhte, wurden als TEAE berichtet. Klinisch bedeutsame, anomale Laborbefunde oder andere anomale Beurteilungen, die während der Studie festgestellt wurden oder bei Studienbeginn existierten und sich bedeutsam verschlechterten, wurden als UE oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berichtet. Der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin entschied nach bestem medizinischem und wissenschaftlichem Ermessen, ob ein anomaler Laborbefund oder eine andere anomale Beurteilung klinisch bedeutsam war.

Bei jedem Patienten wurden die folgenden UE als behandlungsbedingt definiert:

- UE nach Randomisierung
- UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung oder Abbruch der Studie auftraten
- UE, die vor der Randomisierung begannen, deren Schweregrad aber nach der Randomisierung zunahm
- UE mit Teilbeginn, wenn das Ende des UE nach der Randomisierung lag und die Datumsangaben nicht ausreichten, um den Beginn des UE eindeutig vor die Randomisierung zulegen
- UE, bei denen das Datum des Beginns vollständig fehlte

Die Intensität eines UE wurde vom Prüfarzt bzw. von der Prüfarztin anhand der folgenden Kriterien als mild, moderat, schwer oder potenziell lebensbedrohlich eingestuft:

- Mild: Ein Ereignis, das in der Regel vorübergehend war und die normalen Aktivitäten normalerweise nicht störte.
- Mäßig: Ein Ereignis, das solche Beschwerden verursachte, dass normale Aktivitäten gestört wurden.
- Schwer: Ein Ereignis, das die betroffene Person handlungsunfähig machte, sodass sie ihrer normalen Beschäftigung oder üblichen Aktivitäten nicht nachgehen konnte und die Durchführung von Alltagstätigkeiten nicht möglich war.

Ein SUE wurde als UE definiert, das eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Es führte zum Tode.
- Es war lebensbedrohlich. Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem die Gefahr bestand, dass der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses versterben würde. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.
- Es verlangte eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. Hinweis: Im Allgemeinen wurde eine Hospitalisierung zur Behandlung eines bestehenden Zustands, der sich nach Studienbeginn nicht verschlechterte, nicht als UE betrachtet und nicht als solches berichtet.
- Es führte zu Behinderung/Unfähigkeit.
- Es handelte sich um eine angeborene Anomalie/einen Geburtsschaden.

- Es war ein wichtiges medizinisches Ereignis. Wichtige medizinische Ereignisse, die zum Tode hätten führen können, die lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung erforderlich machten, können als SUE betrachtet werden, wenn sie nach ärztlichem Ermessen den Patienten gefährdet hätten und eine medizinische oder chirurgische Intervention verlangt hätten, um eines der vorstehend aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Gemäß dem Studiendesign wurden SUE, die Endpunktereignisse waren, nur zur Endpunktbestimmung aufgezeichnet und nicht als es SUE erfasst. Es wurde beabsichtigt, dass Endpunktereignisse nicht als SUE an die der Ethikkommission gemeldet werden sollte, es sei denn, die Ethikkommission verlangte derartige Berichte. Die Prüfärzte informierten ihre Einrichtung/Ethikkommission ausdrücklich von diesem Umstand und bestätigten, ob sie Endpunktereignisse gemeldet haben wollten oder nicht. Nach Absprache mit der Food and Drug Administration (FDA) wurden diese Endpunkte der FDA nicht als SUE gemeldet, sondern vielmehr als Endpunktereignisse. Nach der Beurteilung, ob ein Ereignis nicht die Kriterien für ein Endpunktereignis erfüllte, wurde dieses Ereignis als SUE bewertet.

Als UESI wurden in der Studie folgende Ereignisse definiert:

UE mit Blutungen, gestörte Glukosekontrolle (anomale Messwerte für Nüchternblutzucker (NBZ) und glykiertes Hämoglobin A1C (HbA1c)) und Anzeichen einer Leberfunktionsstörung (z. B. Anstieg von Alanintransaminase (ALT) oder Aspartattransaminase (AST)  $> 3 \times$  obere Normgrenze (ONG), Anstieg von Gesamtbilirubin  $\geq 2 \times$  ONG) wurden einzeln zusammengefasst und zwischen Behandlungsgruppen verglichen.

### *Validierung*

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen in der eingeschlossenen Studie folgte internationalen Standards und ist daher validiert. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 20.1.

### *Zusammenfassung*

Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit, der durch die Raten repräsentiert wird, ist direkt patientenrelevant und in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie angemessen beurteilt.

### **Statistische Aspekte**

Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte werden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem wird die mediane Überlebenszeit pro Behandlungsarm, sofern berechenbar, präsentiert. Die Effektschätzung für den Gruppenvergleich beruht auf dem Hazard Ratio (HR) mit einem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren.

Bei dichotomen Endpunkten wurden die beobachteten Häufigkeiten und Proportionen berichtet. Die Effektschätzung für den Gruppenvergleich beruht auf dem Odds Ratio (OR), dem Relativen Risiko (RR) und der Risikodifferenz (RD) mit einem entsprechenden 95 %-

Konfidenzintervall (95 %-KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren.

Bei kontinuierlichen Endpunkten wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline bis zum Studienende berechnet. Darüber hinaus wurden Medianwerte zwischen Gruppenunterschieden mithilfe der Hodges-Lehmann-Schätzung berechnet und auf Gruppenunterschiede geprüft.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da nur eine Studie verfügbar war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In der Studie wurden mehrere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt unter Verwendung von alternativen Zensierungsregeln, Patienten unter Behandlung und der modifizierten ITT-Population oder der Per-Protocol-Population anstatt der ITT-Population durchgeführt. Zusätzlich wurden alternative in das Modell einzuschließen Kovariaten analysiert. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden kardiovaskuläre Gesamt-Ereignisse (erstes und anschließendes kardiovaskuläres Ereignis) für den primären und den wichtigen sekundären Endpunkt analysiert.

---

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für den primären Endpunkt (Kombination klinischer Ereignisse [kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris]) und dem wichtigen sekundären Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummem MI) und nicht-tödlichem Schlaganfall) waren die folgenden Subgruppenanalysen a priori geplant:

*Nach Stratifizierungsfaktoren*

- Kardiovaskuläre Risikogruppe (Sekundärprävention; Primärprävention)
- Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn (ja; nein)
- Geografische Region (westliche Länder; Osteuropa; Asien-Pazifik)

*Weitere Faktoren*

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zu Studienbeginn (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnische Gruppe (weiß; nicht-weiß)
- USA und Nicht-USA
- Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn
- Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn<sup>8</sup> (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) anhand der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Gleichung wie folgt:  
$$\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{Skr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Skr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018$$
 [für Frauen]  $\times 1,159$  [für Schwarze]

wobei:

- Skr Serumkreatinin in mg/dl ist
  - $\kappa$  0,7 bei Frauen und 0,9 bei Männern ist
  - $\alpha$  -0,329 bei Frauen und -0,411 bei Männern ist
  - min das Minimum von Skr/ $\kappa$  oder 1 angibt
  - max das maximum von Skr/ $\kappa$  oder 1 angibt (Levey 2009)
- Statin-Intensität zu Studienbeginn (Statintyp und Behandlungsplan) mit den Kategorien der Statin-Intensität gemäß der Definition Cholesterin-Leitlinie von American College of Cardiology/American Heart Association (Stone 2013) und dem 10-Jahres-KV-Risikoscore des Patienten (Goff 2014)
  - LDL-C (nach Terzil)

---

<sup>8</sup> Für den CSR und infolgedessen für die für dieses Dossier ausgearbeiteten post-hoc Analysen wurde eine Nierenfunktionsstörung operationalisiert als „eGFR zu Studienbeginn (< 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 60 – < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ≥ 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)“

- HDL-C (nach Terzil und Terzil nach Geschlecht)
- TG (nach Terzil und Terzil nach Geschlecht)
- RLP-C (nach Terzil)
- $TG \geq 150$  mg/dl und  $TG < 150$  mg/dl
- $TG \geq 200$  mg/dl und  $TG < 200$  mg/dl
- $TG \geq$  Median und  $TG < \text{Median}$
- Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
- Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
- $TG \geq 200$  mg/dl mit  $HDL-C \leq 35$  mg/dl
- TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq 40$  mg/dl bei Männern und  $\leq 50$  mg/dl bei Frauen
- hsCRP ( $\leq 3$  mg/l und  $> 3$  mg/l) und nach Geschlecht
- hsCRP ( $\leq 2$  mg/l und  $> 2$  mg/l) und nach Geschlecht
- Apo B (nach Terzil)
- Nicht-HDL-C (nach Terzil)
- HbA1c-Wert ( $< 6,5$  % oder  $\geq 6,5$  %)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (ja; nein)

Nach Prüfplanänderung 1 vom 16. Mai 2013 wurden nur Patienten mit  $TG \geq 200$  mg/dl in die Studie aufgenommen. Zuvor wurden Patienten aufgenommen, deren TG-Wert bis zu 135 mg/dl betrug. Um der Tatsache, dass Nachbeobachtungszeiten möglicherweise abhängig vom TG-Wert zu Studienbeginn unterschiedlich ausfallen können, Rechnung zu tragen und die Ergebnisse entsprechend zu bereinigen, wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem TG-Wert zu Studienbeginn als Kovariate auf die Daten angewendet. Diagnosedigramme der Proportional-Hazard-Annahmen wurden bewertet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
REDUCE-IT	Ja	Ja	Abgeschlossen	4,9 Jahre (Median)	Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 2 × 2g/Tag + Statin Placebo (dünnflüssiges Paraffin, Ph.Eur.) + Statin  Alle Arme ± Ezetimib
EVAPORATE	Nein	Nein <sup>a</sup>	Abgeschlossen	18 Monate	Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 4 g/Tag + Statin Placebo (dünnflüssiges Paraffin, Ph.Eur.) + Statin  Alle Arme ± Ezetimib
ANCHOR	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 4 g/Tag + Statin Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 2 g/Tag + Statin Placebo (dünnflüssiges Paraffin, Ph.Eur.) + Statin;  Alle Arme ± Ezetimib
MARINE	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 4 g/Tag; Hoch gereinigtes Icosapent-Ethyl 2 g/Tag;

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Placebo (dünnflüssiges Paraffin, Ph.Eur.)  Alle Arme ± Ezetimib oder ± Statin; oder ± Statin + Ezetimib
Ph.Eur.: Europäisches Arzneibuch; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial a: Der pU war lediglich finanziell an der Studie beteiligt. Studiendokumente liegen dem pU nicht vor.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Tabelle 4-1 ist auf dem Stand vom 01.06.2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EVAPORATE	Einschlusskriterium E4 ist nicht erfüllt
ANCHOR	Einschlusskriterien E4 und E6 sind nicht erfüllt
MARINE	Einschlusskriterien E1, E4 und E6 sind nicht erfüllt

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen*

*Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

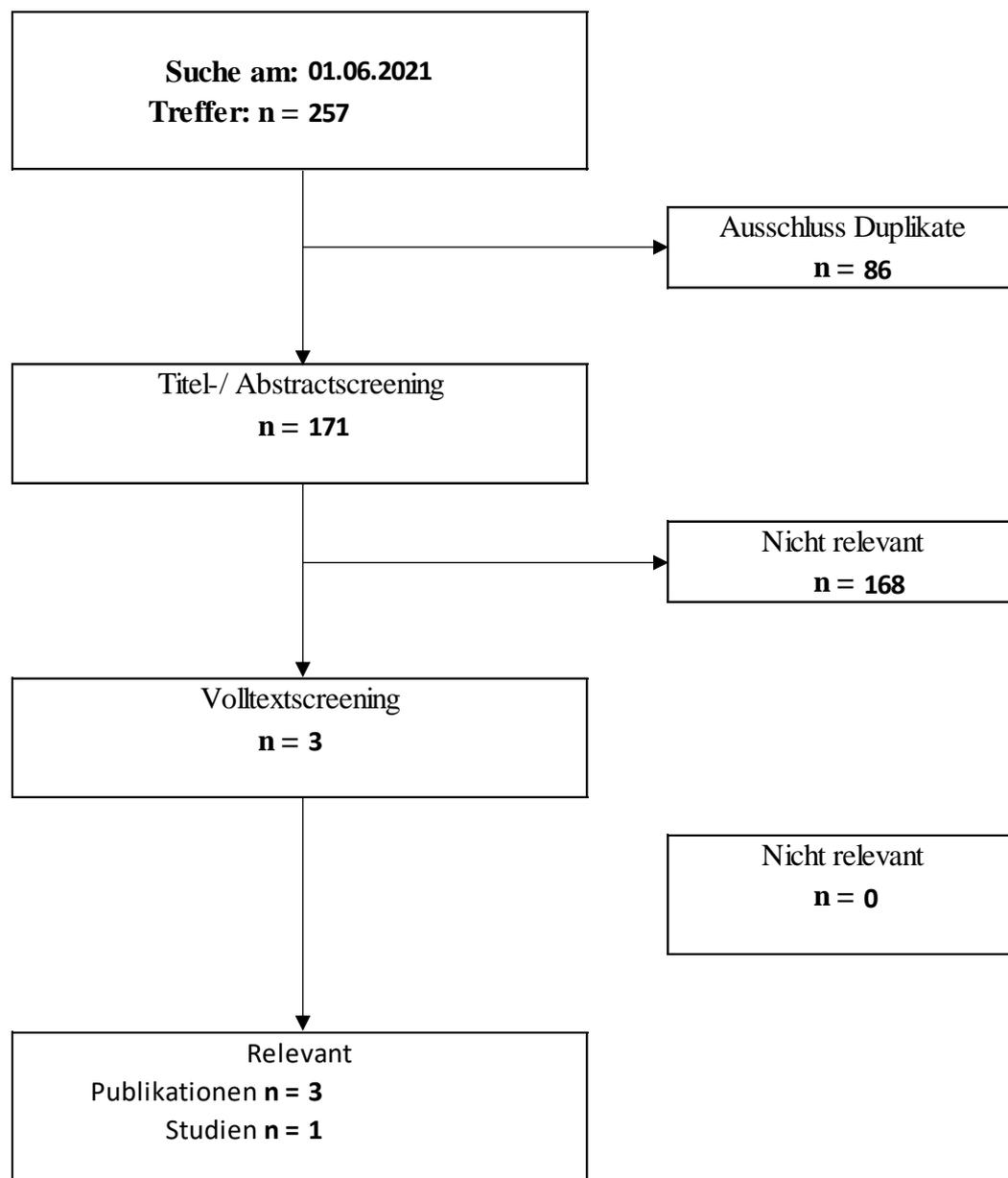


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.06.2021 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt. Es wurde eine Suche nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen durchgeführt, in denen RCT beschrieben werden bzw. auf solche Studien verwiesen wird und in denen der Wirkstoff Icosapent-Ethyl zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten und hohem kardiovaskulärem Risiko angewendet wurde. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Bei der systematischen Recherche wurden insgesamt 257 Publikationen identifiziert, darunter 74 in MEDLINE, 120 in EMBASE und 63 im Cochrane Register of Controlled Trials. Nach Ausschluss von 86 Duplikaten verblieben 171 Publikationen für die Erstselektion (Sichtung auf Titel- und Abstract-Ebene).

Nach Sichtung der Titel und Abstracts in der Erstselektion wurden 168 Publikationen von beiden Reviewern einstimmig ausgeschlossen. Demzufolge wurden 3 Publikationen im Volltext gesichtet. Die Reviewer betrachteten gemäß der Einschlusskriterien drei Publikationen zur Studie REDUCE-IT (Bhatt et al. 2019b; Bhatt et al. 2019a; Peterson et al. 2021) als relevant.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
REDUCE-IT	ClinicalTrials.gov NCT01492361 (ClinicalTrials.Gov 2019)	ja	nein	abgeschlossen
	EU-Clinical Trials Register EudraCT 2011-004726-10 (EU-Clinical Trials Register 0000)			
	WHO-ICTRP NCT01492361 (WHO ICTRP 2020), CTRI/2012/05/002653 (WHO ICTRP 2021), EUCTR2011-004726-10-NL (WHO ICTRP 2018a),			

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	EUCTR2011-004726-10-PL (WHO ICTRP 2018b)			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 01.06.2021.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 86 Treffer. Die relevante RCT REDUCE-IT wurde in sechs Einträgen identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und umfassen demnach 80 Registereinträge. Im Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur und im deutschen Arzneimittel-Informationssystem wurden keine Studiendokumente der Studie REDUCE-IT identifiziert.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
REDUCE-IT	Nicht identifiziert	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-4 ist auf dem Stand vom 02.06.2021.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert vor dem Hintergrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
REDUCE-IT	ja	ja	nein	ja (Amarin Pharma, Inc. 2019)	ja (ClinicalTrials.gov 2019; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2018a, 2018b, 2020, 2021)	ja (Bhatt et al. 2019b; Bhatt et al. 2019a; Peterson et al. 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU: Europäische Union; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
REDUCE-IT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, erhöhte Triglyceride, etablierte kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes und mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor	Icosapent-Ethyl (N = 4.089) Placebo (N = 4.090)	Mediane Nachverfolgungsdauer: 4,9 Jahre	Westliche Region (Australien, Kanada, Neuseeland, Südafrika, Niederlande, Vereinigte Staaten), Osteuropa (Polen, Rumänien, Russland, Ukraine), Asien-Pazifik (Indien) November 2011 – Mai 2018	Primärer Endpunkt: Kombination folgender kardiovaskulärer Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkts), nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte Sekundäre Endpunkte: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkts)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						oder nicht-tödlicher Schlaganfall Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkts) Tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkts) Nicht-elektive Koronarrevaskularisation dargestellt als das zusammengesetzte Ergebnis mit emergenter oder dringender Klassifizierung Kardiovaskulärer Tod Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkts), oder nicht-tödlichem Schlaganfall Gesamtmortalität
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Icosapent-Ethyl	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
REDUCE-IT	Icosapent-Ethyl Weichkapseln 2 × 1 g, zweimal täglich (4 g täglich)	Placebo (dünnflüssiges Paraffin, Ph.Eur.) Weichkapseln 2 × 1 g, zweimal täglich (4 g täglich)	Alle Patienten erhielten eine Hintergrundtherapie mit Statinen (bei Bedarf zusätzlich Ezetimib). Außerdem erhielten die Patienten eine Behandlung für ihren bestehenden Diabetes und / oder der kardiovaskulären Risikofaktoren und Morbidität.
G: Gramm			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Icosapent-Ethyl (N=4.089)	Placebo (N=4.090)
<b>REDUCE-IT</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>		
Mittelwert (Standardabweichung (SD))	63,4 (8,37)	63,4 (8,43)
Medianwert (Interquartilsabstand (IQR))	64,0 (57,0; 69,0)	64,0 (57,0; 69,0)
Spannweite	45,0; 92,0	44,0; 91,0
<b>Altersgruppe [n (%)]</b>		
< 65	2.232 (54,6%)	2.184 (53,4 %)
≥ 65	1.857 (45,4%)	1.906 (46,6 %)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>		
Männlich	2.927 (71,6 %)	2.895 (70,8 %)
Weiblich	1.162 (28,4 %)	1.195 (29,2 %)
<b>Ethnische Herkunft [n (%)]</b>		
Hispano- oder lateinamerikanisch	188 (4,6 %)	157 (3,8 %)
Nicht hispano- oder lateinamerikanisch	3.901 (95,4 %)	3.933 (96,2 %)
<b>Ethnische Gruppe [n (%)]</b>		
Weiß	3.691 (90,3 %)	3.688 (90,2 %)
Schwarz oder afroamerikanisch	69 (1,7 %)	89 (2,2 %)
Asiatisch	225 (5,5 %)	221 (5,4 %)
Amerikanische Ureinwohner oder indigene Einwohner Alaskas	18 (0,4 %)	11 (0,3 %)
Indigene Einwohner Hawaiis und anderer pazifischer Inseln	7 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Mehrere	49 (1,2 %)	42 (1,0 %)

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
Sonstige	30 (0,7 %)	35 (0,9 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)
<b>Geographische Region [n (%)]</b>		
Westliche Länder (USA, Kanada, die Niederlande, Australien, Neuseeland und Südafrika)	2.906 (71,1 %)	2.905 (71,0 %)
Osteuropa (Polen, Rumänien, Russische Föderation und Ukraine)	1.053 (25,8 %)	1.053 (25,7 %)
Asien-Pazifik (Indien)	130 (3,2 %)	132 (3,2 %)
<b>Gewicht [kg]</b>	N = 4.082	N = 4.076
Mittelwert (SD)	92,7 (18,32)	93,3 (18,46)
Median (Spanne)	91,0 (46,0; 197,3)	91,2 (40,8; 189,4)
<b>Größe [cm]</b>	N = 4.078	N = 4.072
Mittelwert (SD)	171,2 (9,76)	171,4 (9,62)
Median (Spanne)	172,0 (137,2; 208,0)	172,0 (137,2; 203,2)
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	N = 4.078	N = 4.071
Mittelwert (SD)	31,5 (5,41)	31,7 (5,47)
Median (Spanne)	30,8 (18,3; 65,0)	30,8 (16,4; 64,0)
<b>Body-Mass-Index-Gruppe [n (%)]</b>		
< 25 kg/m <sup>2</sup>	320 (7,8 %)	295 (7,2 %)
≥ 25 bis < 30 kg/m <sup>2</sup>	1.427 (34,9 %)	1.414 (34,6 %)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2.331 (57,0 %)	2.362 (57,8 %)
Keine Angabe	11 (0,3 %)	19 (0,5 %)
<b>Tailenumfang [cm]</b>	N = 4.025	N = 4.031
Mittelwert (SD)	106,6 (13,39)	106,8 (13,40)
Median (Spanne)	105,0 (46,5; 182,9)	105,5 (44,0; 170,2)
<b>Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [n (%)]</b>		
Ja	905 (22,1 %)	911 (22,3 %)
Nein	3.180 (77,8 %)	3.177 (77,7 %)
Keine Angabe	4 (0,1 %)	2 (0,0 %)
<b>eGFR bei Studienbeginn [n (%)]</b>		
< 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	905 (22,1 %)	911 (22,3 %)
≥ 60 und < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	2.217 (54,2 %)	2.238 (54,7 %)
≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	963 (23,6 %)	939 (23,0 %)
Keine Angabe	4 (0,1 %)	2 (0,0 %)

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
<b>Diabetes</b> [n (%)]		
Kein Diabetes zu Studienbeginn	1.695 (41,5 %)	1.694 (41,4 %)
Typ-1-Diabetes	27 (0,7 %)	30 (0,7 %)
Typ-2-Diabetes	2.366 (57,9 %)	2.363 (57,8 %)
Sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes	1 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)	3 (0,1 %)
Typ 1 oder 2 [die nachstehenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes]	2.394 (58,5 %)	2.393 (58,5 %)
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	134 (5,6 %)	138 (5,8 %)
BMI > 25 bis < 30 kg/m <sup>2</sup>	681 (28,4 %)	676 (28,2 %)
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1.571 (65,6 %)	1.567 (65,5 %)
BMI, keine Angabe	8 (0,3 %)	12 (0,5 %)
<b>Bluthochdruck</b> (Blutdruck ≥ 140 mmHg systolisch oder ≥ 90 mmHg diastolisch) [n (%)]		
Ja	3.541 (86,6 %)	3.543 (86,6 %)
Nein	548 (13,4 %)	547 (13,4 %)
<b>Metabolisches Syndrom</b> <sup>1</sup> [n (%)]		
Ja	3.792 (92,7 %)	3.753 (91,8 %)
Nein	297 (7,3 %)	337 (8,2 %)
<b>Glukosestoffwechselstörung</b> <sup>2</sup> [n (%)]		
Ja	1.454 (35,6 %)	1.517 (37,1 %)
Nein	2.630 (64,3 %)	2.571 (62,9 %)
Keine Angabe	5 (0,1 %)	2 (0,0 %)
<b>Vorgeschichte mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung</b> [n (%)]	2.816 (68,9 %)	2.835 (69,3 %)
Vorgeschichte mit atherosklerotischer koronarer Herzkrankheit und verwandten Morbiditäten	2.387 (58,4 %)	2393 (58,5 %)
Ischämische dilatative Kardiomyopathie	137 (3,4 %)	109 (2,7 %)
Myokardinfarkt	1.938 (47,4 %)	1.881 (46,0 %)
Instabile Angina	1.017 (24,9 %)	1.015 (24,8 %)
Vorgeschichte mit atherosklerotischer zerebrovaskulärer Erkrankung und verwandten Morbiditäten	641 (15,7 %)	662 (16,2 %)
Erkrankung der Halsschlagader	343 (8,4 %)	372 (9,1 %)
Ischämischer Schlaganfall	267 (6,5 %)	242 (5,9 %)
Transitorischer ischämischer Anfall	194 (4,7 %)	181 (4,4 %)

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
Vorgeschichte mit atherosklerotischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit	387 (9,5 %)	388 (9,5 %)
Knöchel-Arm-Index < 0,9 ohne Symptome einer Claudicatio intermittens	97 (2,4 %)	76 (1,9 %)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	377 (9,2 %)	377 (9,2 %)
<b>Vorgeschichte mit nicht atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung [n (%)]</b>	3.649 (89,2 %)	3.645 (89,1 %)
Vorgeschichte mit strukturellen Herzerkrankungen	827 (20,2 %)	866 (21,2 %)
Herzinsuffizienz	703 (17,2 %)	743 (18,2 %)
Hypertrophe Kardiomyopathie	23 (0,6 %)	20 (0,5 %)
Nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie	35 (0,9 %)	29 (0,7 %)
Nicht rheumatische Herzklappenerkrankung	150 (3,7 %)	163 (4,0 %)
Rheumatische Herzklappenerkrankung	17 (0,4)	9 (0,2)
Vorgeschichte mit Herzrhythmusstörungen	229 (5,6 %)	243 (5,9 %)
AV-Block > 1. Grades	51 (1,2 %)	54 (1,3 %)
Sick-Sinus-Syndrom	30 (0,7 %)	32 (0,8 %)
Supraventrikuläre Tachykardie, die kein Vorhofflimmern/Vorhofflattern ist	74 (1,8 %)	77 (1,9 %)
Anhaltende supraventrikuläre Tachykardie	34 (0,8 %)	34 (0,8 %)
Torsades de pointes	1 (0,0 %)	3 (0,1 %)
Kammerflimmern	61 (1,5 %)	65 (1,6 %)
Vorgeschichte mit nicht kardialen/nicht atherosklerotischen Gefäßerkrankungen	3.568 (87,3 %)	3.566 (87,2 %)
Arterielle Embolie	12 (0,3 %)	9 (0,2 %)
Tiefe Venenthrombose	70 (1,7 %)	60 (1,5 %)
Bluthochdruck	3.541 (86,6 %)	3.543 (86,6 %)
Niedriger Blutdruck	45 (1,1 %)	33 (0,8 %)
Lungenembolie	31 (0,8 %)	42 (1,0 %)
Nicht ischämischer Schlaganfall	79 (1,9 %)	84 (2,1 %)
Hämorrhagischem Schlaganfall	18 (0,4 %)	22 (0,5 %)
Schlaganfall unbekanntem Ursprungs	63 (1,5 %)	62 (1,5 %)
<b>Sonstige Befunde in der Vorgeschichte oder Untersuchungen, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen [n (%)]</b>	3.044 (74,4 %)	3.055 (74,7 %)
Vorgeschichte mit Stoffwechselstörungen	2.480 (60,7 %)	2.515 (61,5 %)
Typ-1-Diabetes	28 (0,7 %)	30 (0,7 %)
Typ-2-Diabetes	2.367 (57,9 %)	2.363 (57,8 %)
Metabolisches Syndrom	507 (12,4 %)	540 (13,2 %)
Untersuchungen zu Studienbeginn	1.783 (43,6 %)	1.707 (41,7 %)

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
Erkrankungen der Nieren	470 (11,5 %)	429 (10,5 %)
Creatinin-Clearance > 30 und < 60 ml/min	309 (7,6 %)	286 (7,0 %)
Makroalbuminurie	34 (0,8 %)	24 (0,6 %)
Mikroalbuminurie	146 (3,6 %)	134 (3,3 %)
Proteinurie	75 (1,8 %)	63 (1,5 %)
Anomale Lipide	1.496 (36,6 %)	1.419 (34,7 %)
Hohes HDL-C ( $\geq 60$ mg/dl)	187 (4,6 %)	187 (4,6 %)
Niedriges HDL-C (< 40 mg/dl)	1.327 (32,5 %)	1.259 (30,8 %)
Triglyceride >1000 mg/dl	76 (1,9 %)	72 (1,8 %)
hsCRP > 3 mg/l	236 (5,8 %)	252 (6,2 %)
Sonstige Morbiditäten	173 (4,2 %)	173 (4,2 %)
Pankreatitis	14 (0,3 %)	9 (0,2 %)
Retinopathie	161 (3,9 %)	167 (4,1 %)
<b>Karotisstenose [%]</b>		
n	316	346
Mittelwert (SD)	59,0 (21,04)	56,9 (22,99)
Median	60,0	59,0
Spanne	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Nüchtern-Triglyceride (TG) [mg/dl]</b>		
Median (IQR)	216,5 (176,5; 272,0)	216,0 (175,5; 274,0)
< 150 [n (%)]	412 (10,1 %)	429 (10,5 %)
$\geq 150$ [n (%)]	3.674 (89,9 %)	3.660 (89,5 %)
< 200 [n (%)]	1.605 (39,3 %)	1.620 (39,6 %)
$\geq 200$ [n (%)]	2.481 (60,7 %)	2.469 (60,4 %)
Keine Angabe [n (%)]	3 (0,1 %)	1 (0,0 %)
<b>TG nach Terzilen [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\geq 81,25 - \leq 190$	1.378 (33,7 %)	1.381 (33,8 %)
$> 190 - \leq 250$	1.370 (33,5 %)	1.326 (32,4 %)
$> 250 - \leq 1.401$	1.338 (32,7 %)	1.382 (33,8 %)
<b>Gesamtcholesterin (TC) [mg/dL]</b>		
N beobachtet	3.750	3.735
Median (IQR)	115,0 (100,0; 131,0)	117,0 (101,0; 133,0)
<b>Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) [mg/dl]</b>		
Median (IQR)	74,0 (61,5; 88,0)	76,0 (63,0; 89,0)

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
<b>LDL-C nach Terzilen [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\geq 1 - \leq 67$	1.481 (36,2 %)	1.386 (33,9 %)
$> 67 - \leq 84$	1.347 (32,9 %)	1.364 (33,3 %)
$> 84 - \leq 208$	1.258 (30,8 %)	1.339 (32,7 %)
<b>High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) [mg/dl]</b>		
Median (IQR)	40,0 (34,5; 46,0)	40,0 (35,0; 46,0)
<b>HDL-C nach Terzilen [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\geq 17 - \leq 36,5$	1.416 (34,6 %)	1.368 (33,4 %)
$> 36,5 - \leq 43,5$	1.324 (32,4 %)	1.353 (33,1 %)
$> 43,5 - \leq 107,5$	1.337 (32,7 %)	1.359 (33,2 %)
<b>Nicht-HDL-C [mg/dl]</b>		
Median (IQR)	118,0 (104,0; 132,0)	118,5 (105,0; 133,0)
<b>Nicht-HDL-C nach Terzilen [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\geq 60,5 - \leq 109$	1.409 (34,5 %)	1.326 (32,4 %)
$> 109 - \leq 127,5$	1.363 (33,3 %)	1.387 (33,9 %)
$> 127,5 - \leq 244$	1.314 (32,1 %)	1.376 (33,6 %)
<b>Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C) [mg/dl]</b>		
N beobachtet	3.747	3.732
Median (IQR)	40,0 (31,0; 53,0)	41,0 (31,0; 52,0)
<b>Apolipoprotein B (Apo B) [mg/dl]</b>		
N beobachtet	4.060	4.047
Median (IQR)	82,0 (72,0; 93,0)	83,0 (72,0; 93,0)
<b>Apo B nach Terzilen [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\geq 17,5 - \leq 76$	1.488 (36,4 %)	1.393 (34,1 %)
$> 76 - \leq 89$	1.297 (31,7 %)	1.302 (31,8 %)
$> 89 - \leq 207$	1.275 (31,2 %)	1.352 (33,1 %)
<b>Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) [mg/l]</b>		
Median (IQR)	2,2 (1,1; 4,5)	2,1 (1,1; 4,5)
<b>hsCRP [mg/dl] [n (%)]</b>		
$\leq 2$	1.919 (46,9 %)	1.942 (47,5 %)
$> 2$	2.167 (53,0 %)	2.147 (52,5 %)
$\leq 3$	2.497 (61,1 %)	2.547 (62,3 %)
$> 3$	1.589 (38,9 %)	1.542 (37,7 %)
<b>High-Sensitivity Troponin T (hsTnT) [mg/dl]</b>		
N beobachtet	4.043	4.048

	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
Median (IQR)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
<b>Remnant-Lipoprotein-Cholesterin (RLP-C) [mg/dl]</b>		
N beobachtet	4.077	4.080
Median (IQR)	30,9 (26,6; 36,8)	31,0 (26,7; 36,9)
1 Metabolisches Syndrom zu Studienbeginn, wie in Alberti et al. (2009) definiert, mit Cut-off-Werten für Parameter wie in Tabelle 1 in Alberti et al. (2009) definiert und Cut-off-Werte für Taillenumfang gemäß Tabelle 2 in Alberti et al. (2009) und spezifisch festgelegt auf $\geq 35$ Zoll (88 cm) für alle Frauen sowie asiatische, hispano- und lateinamerikanische Männer sowie $\geq 40$ Zoll (102 cm) für alle anderen Männer. 2 Glukosestoffwechselstörung ist definiert als ein Nüchtern-Blutzucker von 100 bis 125 mg/dl zu Besuch 2.		
Apo B: Apolipoprotein B; BMI: Body Mass Index; dl: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; hsTnT: hochsensitives Troponin T; IQR: Interquartilsabstand; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilber; N: Anzahl Patienten; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; SD: Standardabweichung; TC: Gesamtcholesterin; TG: Triglyceride; VLDL: Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin		

Tabelle 4-9: Hintergrundtherapie von besonderem Interesse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Medikation zu Studienbeginn</b>	<b>Icosapent-Ethyl (N=4.089)</b>	<b>Placebo (N=4.090)</b>
<b>REDUCE-IT</b>		
Antidiabetika	2.190 (53,6 %)	2.196 (53,7 %)
Antihypertonika	3.895 (95,3 %)	3.895 (95,2 %)
Gerinnungshemmer	3.257 (79,7 %)	3.236 (79,1 %)
ACE-Hemmer	2.112 (51,7 %)	2.131 (52,1 %)
ARB	1.108 (27,1 %)	1.096 (26,8 %)
ACE-Hemmer oder ARB	3.164 (77,4 %)	3.176 (77,7 %)
Betablocker	2.902 (71,0 %)	2.880 (70,4 %)
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## **REDUCE-IT**

### ***Studiendesign***

REDUCE-IT ist eine zweiarmige, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3. Die Studie war darauf ausgelegt, die Wirkung von 2 g Icosapent-Ethyl zweimal täglich (BID) (4 g pro Tag) bei der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei mit Statinen behandelten Patienten mit moderat erhöhten Triglyceridwerten und weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu beurteilen.

Alle Patienten erhielten eine zweckmäßige Statintherapie mit oder ohne Ezetimib als Versorgungsstandard für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn, unter Berücksichtigung von Statin-kontrollierten LDL-C- ( $> 40$  bis  $\leq 100$  mg/dl) und anhaltend erhöhten TG-Werten (135 mg/dl [200 mg/dl nach Protokolländerung] –  $< 500$  mg/dl).

Die Dauer des Behandlungszeitraums hing vom Zeitpunkt der Randomisierung ab, da Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten während der Einschlussphase randomisiert wurden, aber ungefähr zur gleichen Zeit (Enddatum der Studie) die Studie beendeten. Die Dauer der Einschlussphase wurde auf 4,2 Jahre veranschlagt, mit einer Behandlungs- und medianen Nachbeobachtungsdauer von 4,9 Jahren in jeder Behandlungsgruppe und einer geschätzten Maximaldauer von 6,5 Jahren. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis des primären Endpunkts in 6-Monats-Intervallen erhoben. Die Beurteilung der Zeit bis zu einem Ereignis wurde für die ITT-Population erfolgte nach Meilensteinen von einem und zwei Jahren.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsdaten sind für verschiedene Zeiträume dargestellt. Die Wirksamkeitsergebnisse sind nach primären, sekundären und tertiären Wirksamkeitsempunkten aufgeteilt. Der primäre Wirksamkeitsempunkt war eine Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummen Myokardinfarkt), nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) und wurde mit einer Ereigniszeit-Analyse ausgewertet. Der wichtige sekundäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall und wurde ebenfalls mit einer Ereigniszeit-Analyse ausgewertet. Auch die weiteren sekundären Endpunkte wurden mit Ereigniszeit-Analysen ausgewertet. Im Studienbericht waren weitere Endpunkte als tertiäre Endpunkte definiert, die unter anderem die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse des primären und wichtigen sekundären Endpunkts, Endpunkt ereignisse bei Patienten mit Diabetes, metabolischem Syndrom oder einem beeinträchtigten Glukose-Stoffwechsel, Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderten, und Herzstillstand, Kombination aus kardiovaskulärem

Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-elektiver Koronarrevaskularisation und instabiler Angina pectoris, Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-elektiver Koronarrevaskularisation, instabiler Angina pectoris, nicht-tödlichem Schlaganfall und behandlungsbedürftiger peripherer Verschlusskrankheit, Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-elektiver Koronarrevaskularisation, instabiler Angina pectoris, nicht-tödlichem Schlaganfall, behandlungsbedürftiger peripherer Verschlusskrankheit und Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderten, Herzinsuffizienz, transiente ischämische Attacke, Amputation aufgrund von peripherer Verschlusskrankheit, Revaskularisationen, Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderten und Herzstillstand.

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind als Gesamtrate aller UE, schwerwiegender UE (SUE) und der UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten dargestellt. Zusätzlich wurden die UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 20.1) aufgeführt.

In den Studienprotokollen wurde definiert, dass die Wirksamkeitsbeurteilung für die Intention-to-Treat (ITT)-, die Modified-Intent-to-Treat (mITT)- und die Per-Protocol (PP)-Population durchgeführt werden sollte.

Die ITT-Population war definiert als alle in die Studie eingeschlossenen randomisierten Patienten; die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die nach der Randomisierung das Prüfpräparat erhalten hatten; und die PP-Population umfasste alle Patienten der mITT-Population ohne schwere Protokollverletzungen, die während der Behandlung eine mindestens 80%-ige Compliance mit der Therapie aufwiesen. Zusätzlich umfasste die PP-Population die Patienten, deren Mindestdauer unter Therapie 90 Tage betrug. Für die REDUCE-IT-Studie erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

### ***Daten zu Studienbeginn***

In die REDUCE-IT-Studie wurden insgesamt 8.179 Patienten eingeschlossen, von denen 4.089 Patienten Icosapent-Ethyl und 4.090 Patienten Placebo erhielten. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich der demographischen Patientenmerkmale vergleichbar (Tabelle 4-8). In beiden Gruppen (Icosapent-Ethyl und Placebo) betrug das Medianalter 64,0 Jahre und der mediane BMI 30,8 kg/m<sup>2</sup>. Die meisten Patienten waren aus westlichen Ländern (USA, Kanada, Niederlande, Australien, Neuseeland und Südafrika), mit 71,1 % in der Icosapent-Ethyl- und 71,0 % in der Placebogruppe. Die meisten Patienten waren männlich, 71,6 % in der Icosapent-Ethyl- und 70,8 % in der Placebogruppe. In Bezug auf Krankheitsgeschichte und Risikofaktoren hatten 92,7 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 91,8 % der Patienten in der Placebogruppe ein metabolisches Syndrom, 68,9 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 69,3 % der Patienten in der Placebogruppe hatten in der Vergangenheit eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung und 86,6 % der Patienten in beiden Gruppen hatten Hypertonie. In Bezug auf die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn war der mediane LDL-C-Wert in der Icosapent-Ethyl-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe (74,0 bzw.

76,0 mg/dl), der mediane HDL-C-Wert betrug in beiden Gruppen 40,0 mg/dl, und der mediane Nicht-HDL-C-Wert betrug in der Icosapent-Ethyl-Gruppe 118,0 mg/dl und in der Placebogruppe 118,5 mg/dl. Der Medianwert für Apo B betrug 82,0 mg/dl in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 83,0 mg/dl in der Placebogruppe. Zusätzlich wurde der Medianwert für hsCRP in der Icosapent-Ethyl-Gruppe mit 2,2 mg/l und in der Placebogruppe mit 2,1 mg/l angegeben. Darüber hinaus erhielten die Patienten eine zweckmäßige Behandlung für ihre Grunderkrankungen. Art und prozentuale Anteile bestimmter Begleitmedikationen waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich (Tabelle 4-9). Während der Studie war es zulässig, die Begleitmedikation für einzelne Patienten nach Bedarf anzupassen (Dosiserhöhung, Dosisenkung, Wechsel der Arzneimittel).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die REDUCE-IT-Studie wurde hauptsächlich (71 %) in westlichen Ländern (USA, Kanada, Niederlande, Australien, Neuseeland und Südafrika) durchgeführt und ist daher hinsichtlich Gesundheitssystem und -standards sowie Populationsmerkmalen mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Die meisten Patienten in der Icosapent-Ethyl- und der Placebogruppe waren weiß (90,3 % bzw. 90,2 %) (Tabelle 4-8).

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
REDUCE-IT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 4-10) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die Randomisierung verblindet über das Interactive Web Response System (IWRS) erfolgte und sich auf ein computergeneriertes

Randomisierungsschema stützte. Die Patienten und die behandelnden Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuordnung verblindet. Es werden alle Endpunkte unabhängig von ihrem Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Gesamt-mortalität</b>	<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>	<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>	<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>
REDUCE-IT	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Kombination aus Gesamt-mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>		<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>	<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>	<b>Koronarrevaskularisation</b>
REDUCE-IT	ja		ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Instabile Angina pectoris</b>	<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erforderten</b>	<b>Herzstillstand</b>	<b>Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>	<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>
REDUCE-IT	ja	ja	ja	ja	ja

### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	Die Gesamtmortalität ist einer der sekundären Endpunkte der Studie. Sie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.  Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-13) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die Gesamtmortalitätsrate durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Die Gesamtmortalität wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	274 (6,7)	0,87 [0,74; 1,02]	0,0915
Placebo	4.090	310 (7,6)		

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten eine Reduktion, die zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist (HR [95 %-KI: 0,87 [0,74; 1,02]). Insgesamt 6,7 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 7,6 % der Patienten in der Placebogruppe verstarben aus jedweder Ursache (Tabelle 4-14).

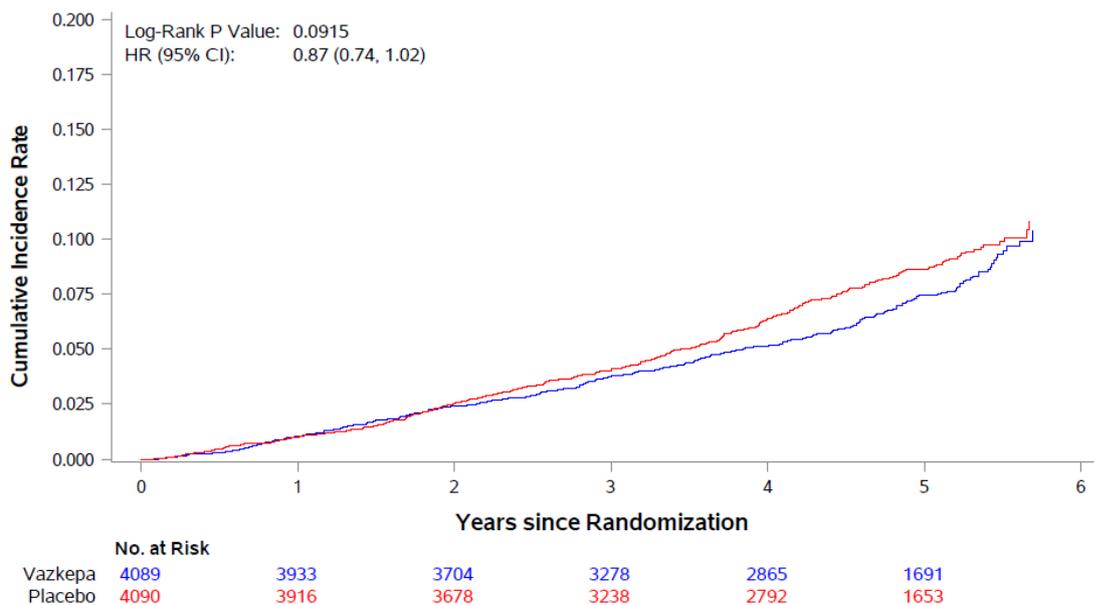


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Gesamtmortalität; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von kardiovaskulärem Tod

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Kardiovaskulärer Tod ist einer der sekundären Endpunkte der Studie. Er ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des Todes nach akutem Myokardinfarkt (AMI), plötzlichem Herztod, Tod nach Herzversagen, Tod nach Schlaganfall und Tod durch andere kardiovaskuläre Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>AMI: Akuter Myokardinfarkt; HR: Hazard Ratio, ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in .

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-16) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die Todesfälle kardiovaskulärer Ursache durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-17: Ergebnisse für kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	174 (4,3)	0,80 [0,66; 0,98]	0,0315
Placebo	4.090	213 (5,2)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse von Todesfällen kardiovaskulärer Ursache zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 20 % (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]). Insgesamt 4,3 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 5,2 % der Patienten in der Placebogruppe verstarben aus kardiovaskulärer Ursache (Tabelle 4-17).

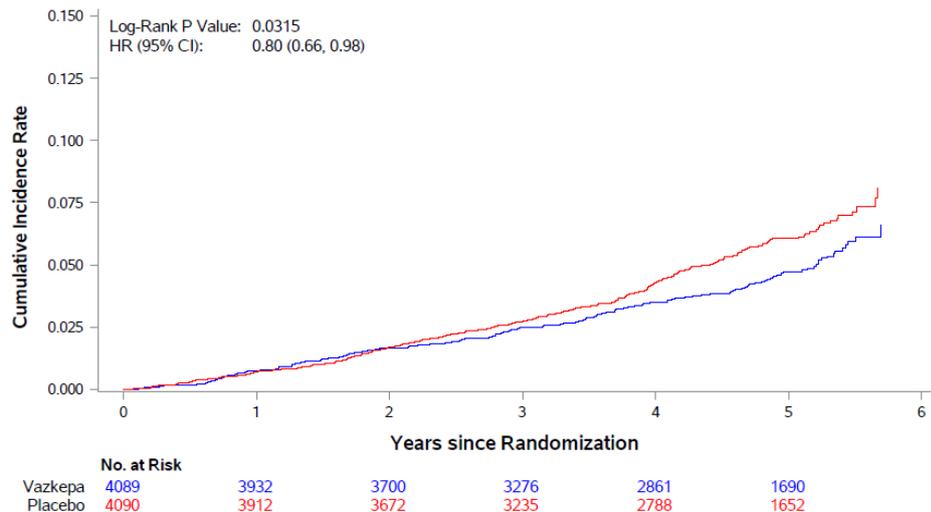


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für kardiovaskulärer Tod; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	In dieser Studie wird der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabiler Angina pectoris (deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte) als der primäre

Endpunkt eingestuft und definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des ersten Ereignisses einer beliebigen Komponente.

Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente kardiovaskulärer Tod umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die Komponente nicht-tödlicher Myokardinfarkt verlangt den kombinierten Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker und ergänzende Informationen aus klinischer Beurteilung, elektrokardiografischen Veränderungen oder Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung). Für den Befund Myokardinfarkt sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines Myokardinfarkts sollten auch die klinischen Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als MI diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines MI zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind. Die Komponente nicht-tödlicher Schlaganfall ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde. Die Komponente Koronarrevaskularisation ist ein Verfahren unter Verwendung eines Katheters oder im Rahmen eines offenen Eingriffs, um die Blutversorgung des Myokards zu verbessern. Katheterisierungsinstrumente (Ballonkatheter, Schneidballons, Atherektomiekateter, Laser, unbeschichtete Metallstents und medikamentenfreisetzende Stents) verbessern die Durchblutung des Myokards, indem sie das Lumen am Ort der Stenose/Läsion vergrößern. Ein Bypass (arteriell, venös oder synthetisch), verbessert die Durchblutung des Myokards, indem eine Umleitung des Blutflusses distal zum Ort der Stenose/Läsion bereitgestellt wird. Die Einführung eines Führungsdrahts durch einen Führungskatheter in ein Koronargefäß oder einen Bypass für eine perkutane Koronarintervention (PCI) gilt als beabsichtigte PCI. Die Einführung eines Führungsdrahts bei der Beurteilung des Schweregrads von moderaten Läsionen mittels intravaskulären Ultraschalls, Doppler-Sonografie oder fraktioneller Flussreserve gilt nicht als PCI. Die Komponente instabile Angina pectoris, die Hospitalisierung erforderte, ist definiert als (1) Symptome einer Myokardischämie in Ruhe (Brustschmerz oder dergleichen) oder eine immer öfter auftretende Angina mit häufigen Episoden, die mit einem zunehmenden Rückgang der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden sind UND (2) ungeplantes Aufsuchen einer Gesundheitseinrichtung und Hospitalisierung (einschließlich stationärer Beobachtung wegen Brustschmerz) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der jüngsten Symptome UND (3) wenigstens eines der folgenden Kriterien: a. neue oder sich verschlechternde Änderung der ST-Strecke oder T-Welle im Ruhe-EKG, ST-Hebung (neue ST-Hebung am J-Punkt in 2 anatomisch aufeinanderfolgenden Ableitungen mit folgenden Cut-off-Werten:  $\geq 0,2$  mV bei Männern ( $> 0,25$  mV bei Männern  $< 40$  Jahre) oder  $\geq 0,15$  mV bei Frauen in V2-V3 und/oder  $\geq 0,1$  mV in allen anderen Ableitungen), ST-Senkung und Änderung der T-Welle (neue horizontale oder deszendierende ST-Senkung  $\geq 0,05$  mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen; und/oder neue T-Inversion  $\geq 0,1$  mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen). Die vorstehend aufgeführten EKG-Kriterien veranschaulichen Muster, die einer Myokardischämie entsprechen. Es ist bekannt, dass weniger ausgeprägte EKG-Anomalien eine ischämische Reaktion darstellen können und in die Kategorie anomale EKG-Befunde fallen können.), b. eindeutige Evidenz einer Myokardischämie nach Myokardszintigrafie (eindeutiger, reversible Perfusionsdefekt), Belastungsechokardiografie (reversible anomale Wandbewegung) oder MRT (Myokardperfusionsdefizit bei pharmakologischer Belastung), die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt, c. angiografische Evidenz mit  $\geq 70$  % Läsion und/oder Thrombus in einer epikardialen Koronararterie, die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt, d. Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation (PCI oder CABG) während desselben Krankenhausaufenthalts. Dieses Kriterium wäre erfüllt, wenn die Aufnahme aufgrund einer Myokardischämie zu einer Überführung in eine andere Einrichtung zwecks Koronarrevaskularisation führen würde, ohne

Studie	Operationalisierung
	<p>dazwischenliegende Entlassung nach Hause, UND (4) kein Anzeichen eines akuten Myokardinfarkts.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt und im Rahmen des Bestätigungsprozesses getestet. Für den CSR erfolgten die Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,0437 (bestimmt mithilfe von O’Brien–Fleming–Grenzen, die unter Berücksichtigung von zwei vorgeschriebenen Zwischenanalysen für Wirksamkeit mithilfe des Ansatzes von Land und DeMets mit einer Alpha-Spending-Funktion ermittelt wurden).</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden nach 1 Jahr und nach 2 Jahren Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>AMI: akuter Myokardinfarkt; CABG: Koronararterienbypass; CSR: Clinical Study Report; EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; mV: Millivolt; MRT: Magnetresonanztomografie; PCI: perkutane Koronarintervention; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den primären Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ in der REDUCE-IT-Studie

(Tabelle 4-19) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse vom Ausschuss für klinische Ereignisse ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bestätigt wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Das Ereignis wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	705 (17,2)	0,75 [0,68; 0,83]	<0,0001
Placebo	4.090	901 (22,0)		

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Bei der Analyse des primären Endpunkts „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 25 % (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]). Ereignisse des Endpunkts „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ traten insgesamt bei 17,2 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 22,0 % der Patienten in der Placebogruppe auf (Tabelle 4-20). Detaillierte Ergebnisse für die einzelnen Komponenten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (kardiovaskulärer Tod), Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (nicht-tödlicher Myokardinfarkt), Abschnitt 4.3.1.3.1.8 (nicht-tödlicher Schlaganfall), Abschnitt 4.3.1.3.1.9 (Koronarrevaskularisation) und Abschnitt 4.3.1.3.1.10 (instabile Angina pectoris) dargestellt.

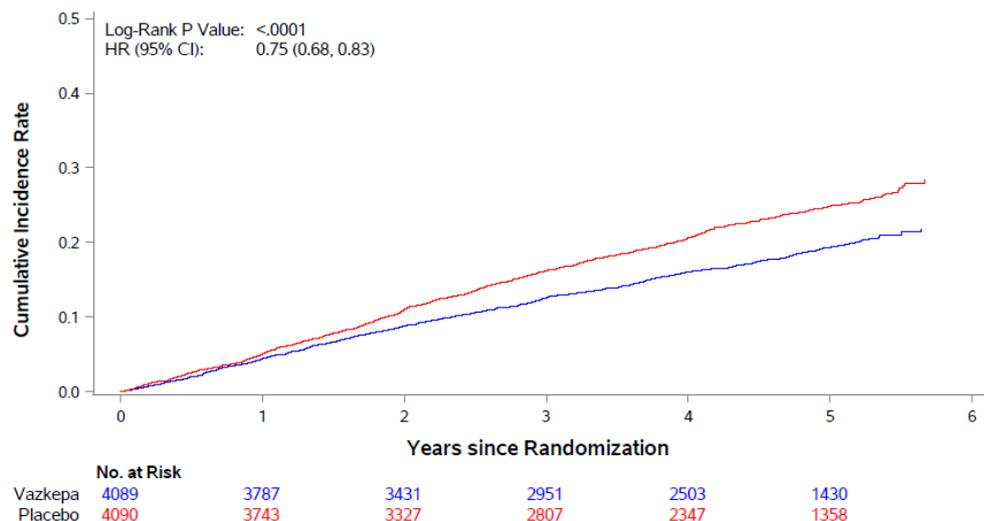


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.4 Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	In dieser Studie wird der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall als sekundärer Endpunkt eingestuft und

Studie	Operationalisierung
	<p>definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des ersten Ereignisses einer beliebigen Komponente.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente kardiovaskulärer Tod umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die Komponente nicht-tödlicher Myokardinfarkt verlangt den kombinierten Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker und ergänzende Informationen aus klinischer Präsentation, elektrokardiografischen Veränderungen oder Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung). Für den Befund MI sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines MI sollten auch die klinischen Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als MI diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines MI zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind. Die Komponente nicht-tödlicher Schlaganfall ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt und, sofern der primäre Endpunkt signifikant war, im Rahmen des Bestätigungsprozesses getestet. Für den CSR erfolgten die Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,0437 (bestimmt mithilfe von O'Brien-Fleming-Grenzen, die unter Berücksichtigung von zwei vorgeschriebenen Zwischenanalysen für Wirksamkeit mithilfe des Ansatzes von Land und DeMets mit einer Alpha-Spending-Funktion ermittelt wurden).</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
	<p>AMI: Akuter Myokardinfarkt; CSR: Clinical Study Report; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapentyl – Intervention Trial</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-22) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass alle tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse vom Ausschuss für klinische Ereignisse ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung bestätigt wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Das Ereignis wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	459 (11,2)	0,74 [0,65; 0,83]	<0,0001
Placebo	4.090	606 (14,8)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse des wichtigen sekundären Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 26 % (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]). Ereignisse des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ traten insgesamt bei 11,2 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 14,8 % der Patienten in der Placebogruppe auf (Tabelle 4-23). Detaillierte Ergebnisse für die einzelnen Komponenten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (kardiovaskulärer Tod), Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (nicht-tödlicher Myokardinfarkt) und Abschnitt 4.3.1.3.1.8 (nicht-tödlicher Schlaganfall) dargestellt.

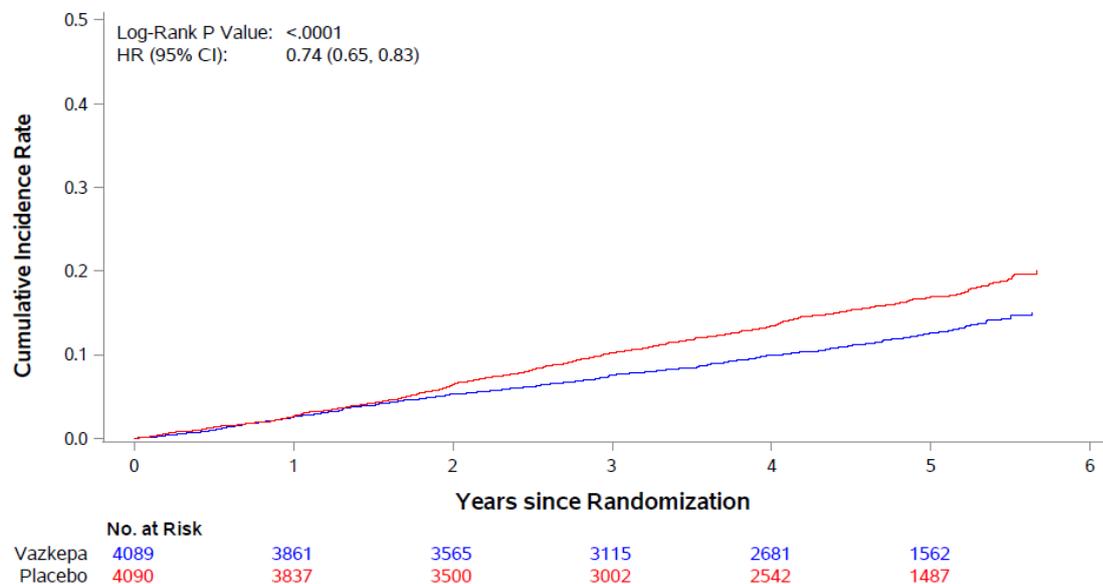


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.5 Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt wird als sekundärer Endpunkt eingestuft und definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des ersten Ereignisses einer beliebigen Komponente.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente kardiovaskulärer Tod umfasst Todesfälle nach AMI, plötzlichen Herztod, Todesfälle nach Herzversagen, Todesfälle nach Schlaganfall und Todesfälle mit anderen kardiovaskulären Ursachen wie Lungenembolie, kardiovaskulärer Intervention (nicht verbunden mit einem AMI), Ruptur eines Aortenaneurysmas oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die Komponente nicht-tödlicher Myokardinfarkt verlangt den kombinierten Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker und ergänzende Informationen aus klinischer Präsentation, elektrokardiografischen Veränderungen oder Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung). Für den Befund MI sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines MI sollten auch die klinischen Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als MI diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines MI zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt und, sofern der primäre Endpunkt signifikant war, im Rahmen des Bestätigungsprozesses getestet.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
AMI: Akuter Myokardinfarkt; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-25) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die beiden Komponenten kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert den Endpunkt verblindet. Der Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	392 (9,6)	0,75 [0,66; 0,86]	<0,0001
Placebo	4.090	507 (12,4)		

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Bei der Analyse des Endpunkts „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 25 % (HR [95 %-KI]:0,75 [0,66; 0,86]). Der Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ trat insgesamt bei 9,6 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 12,4 % der Patienten in der Placebogruppe auf (Tabelle 4-26). Detaillierte Ergebnisse für die einzelnen Komponenten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (kardiovaskulärer Tod) und Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (nicht-tödlicher Myokardinfarkt) dargestellt.

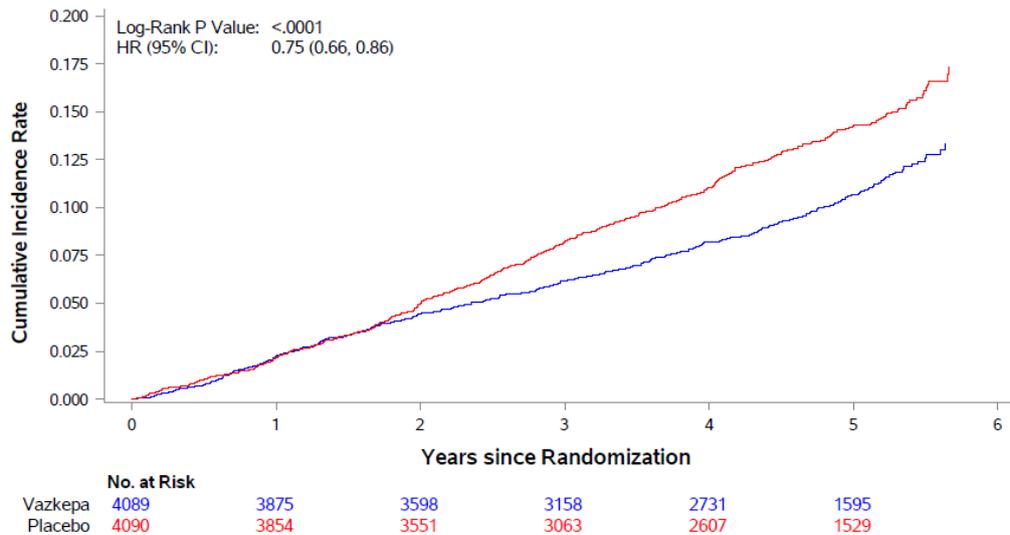


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.6 Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall wird als sekundärer Endpunkt eingestuft und definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des ersten Ereignisses einer beliebigen Komponente.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegende Komponente Gesamtmortalität ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Die Komponente nicht-tödlicher Myokardinfarkt verlangt den kombinierten Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker und ergänzende Informationen aus klinischer Präsentation, elektrokardiografischen Veränderungen oder Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung). Für den Befund MI sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines MI sollten auch die klinischen Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als MI diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines MI zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind. Die Komponente nicht-tödlicher Schlaganfall ist definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-28) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die Komponenten Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert den Endpunkt verblindet. Der Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	549 (13,4)	0,77 [0,69; 0,86]	<0,0001
Placebo	4.090	690 (16,9)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse des Endpunkts „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 23 % (HR [95 %-KI]:0,77 [0,69; 0,86]). Der Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ trat insgesamt bei 13,4 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 16,9 % der Patienten in der Placebogruppe auf (Tabelle 4-29). Detaillierte Ergebnisse für die einzelnen Komponenten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 (Gesamtmortalität), Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (nicht-tödlicher Myokardinfarkt) und Abschnitt 4.3.1.3.1.8 (nicht-tödlicher Schlaganfall) dargestellt.

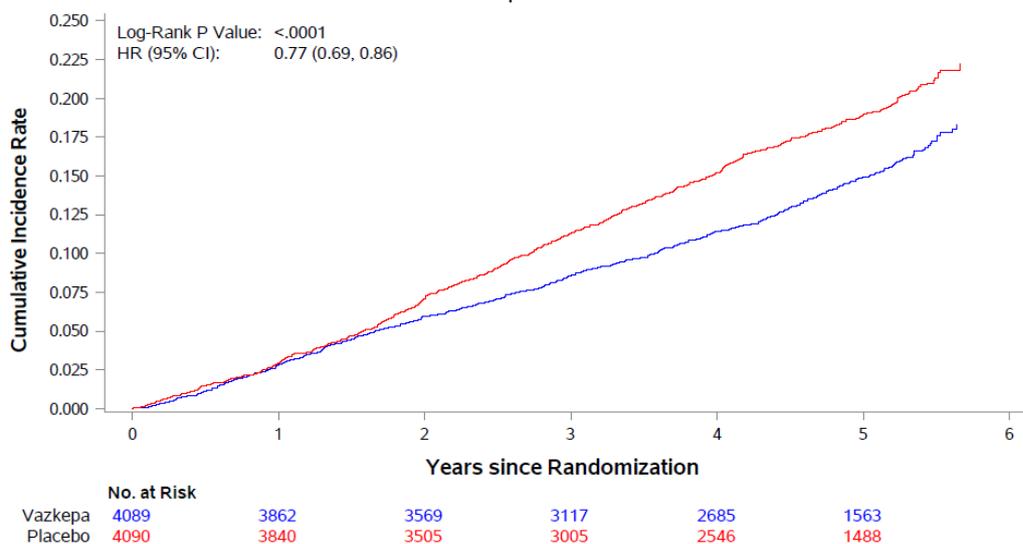


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.7 Nicht-tödlicher Myokardinfarkt – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Operationalisierung von nicht-tödlichem Myokardinfarkt

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
REDUCE-IT	<p>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt ist eine Komponente des primären kombinierten Endpunkts. Das Ereignis eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts verlangt den kombinierten Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderungen kardialer Biomarker und ergänzende Informationen aus klinischer Präsentation, elektrokardiografischen Veränderungen oder Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterienbildgebung). Für den Befund MI sollte die Gesamtheit aller Informationen aus Klinik, Elektrokardiografie und kardialen Biomarkern herangezogen werden. Insbesondere der zeitliche Verlauf und der Trend bei kardialen Biomarkern und Elektrokardiografie verlangen eine sorgfältige Analyse. Bei der Diagnose eines MI sollten auch die klinischen Begleitumstände berücksichtigt werden, unter denen das Ereignis auftrat. Ein Ereignis kann als MI diagnostiziert werden, wenn es die Charakteristika eines MI zeigt, ohne die strenge Definition zu erfüllen, da Biomarker oder elektrokardiografische Ergebnisse nicht verfügbar sind.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-31) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass nicht-tödlicher Myokardinfarkt durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Nicht-tödlicher Myokardinfarkt wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für nicht-tödlichen Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	237 (5,8)	0,70 [0,59; 0,82]	<0,0001
Placebo	4.090	332 (8,1)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse des Endpunkts nicht-tödlicher Myokardinfarkt zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 30 % (HR [95 %-KI]:0,70 [0,59; 0,82]). Insgesamt 5,8 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-

Gruppe und 8,1 % der Patienten in der Placebogruppe hatten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-32).

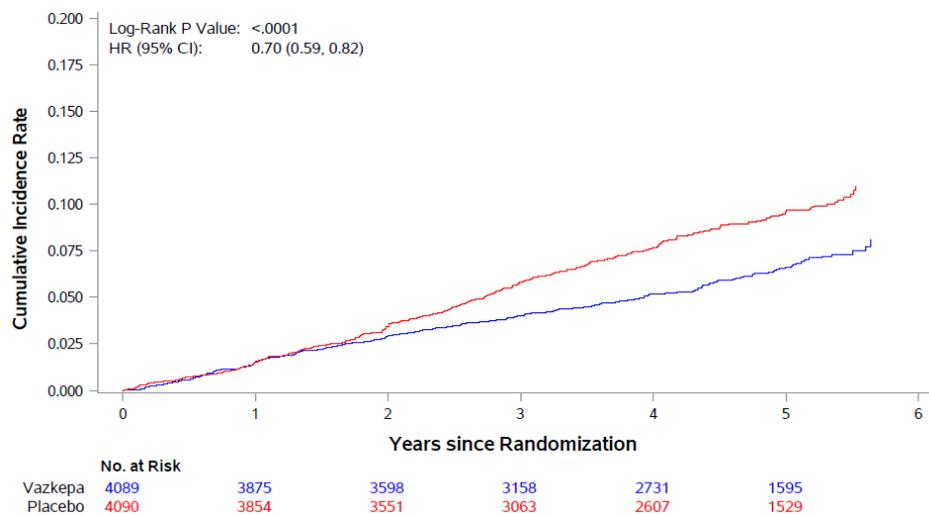


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.8 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Operationalisierung von nicht-tödlichem Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Nicht-tödlicher Schlaganfall ist eine Komponente des primären Endpunkts und definiert als eine akute Episode einer neurologischen Funktionsstörung, die durch fokale oder globale Defizite in Gehirn, Rückenmark oder retinalem Gefäßsystem verursacht wurde.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-34) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass die nicht-tödlicher Schlaganfall durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Nicht-tödlicher Schlaganfall wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber

hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für nicht-tödlichen Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	85 (2,1)	0,71 [0,54; 0,94]	0,0149
Placebo	4.090	118 (2,9)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 29 % (HR [95 %-KI]:0,71 [0,54; 0,94]). Insgesamt 2,1 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 2,9 % der Patienten in der Placebogruppe hatten einen nicht-tödlichen Schlaganfall (Tabelle 4-35).

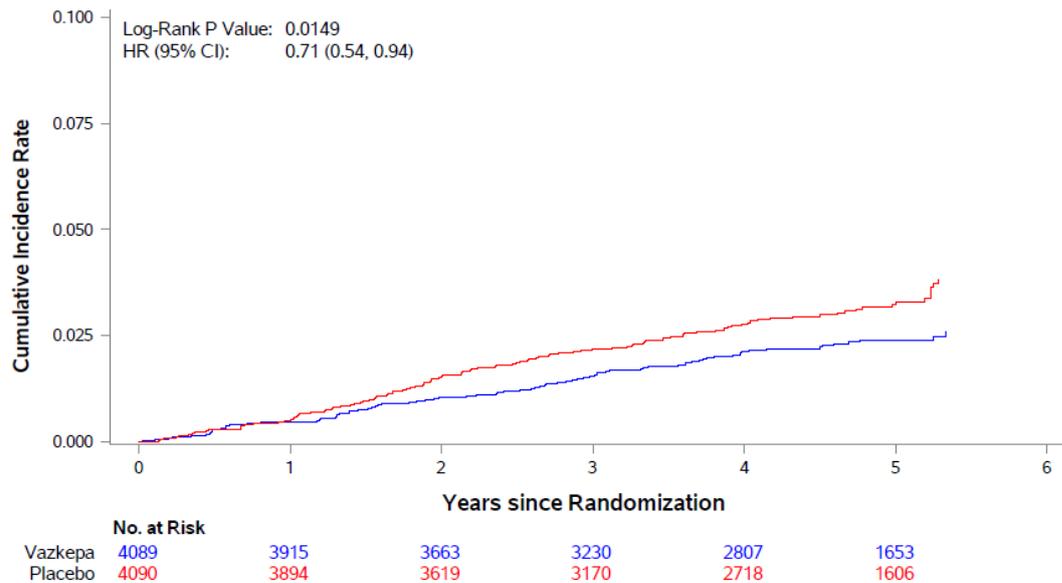


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.9 Koronarrevaskularisation – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Koronarrevaskularisation

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	Koronarrevaskularisation ist eine Komponente des primären Endpunkts und definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und dem Datum der ersten Koronarrevaskularisation. Koronarrevaskularisation ist ein Verfahren unter Verwendung eines Katheters oder im Rahmen eines offenen Eingriffs, um die Blutversorgung des Myokards zu verbessern. Katheterisierungsinstrumente (Ballonkatheter, Schneidballons, Atherektomiekateter, Laser, unbeschichtete Metallstents und medikamentenfreisetzende Stents) verbessern die Durchblutung des Myokards, indem sie das Lumen am Ort der

Studie	Operationalisierung
	<p>Stenose/Läsion vergrößern. Ein Bypass (arteriell, venös oder synthetisch), verbessert die Durchblutung des Myokards, indem er eine Umleitung des Blutflusses distal zum Ort der Stenose/Läsion bereitstellt. Die Einführung eines Führungsdrahts durch einen Führungskatheter in ein Koronargefäß oder einen Bypass für eine perkutane Koronarintervention (PCI) gilt als beabsichtigte PCI. Die Einführung eines Führungsdrahts bei der Beurteilung des Schweregrads von moderaten Läsionen mittels intravaskulären Ultraschalls, Doppler-Sonografie oder fraktioneller Flussreserve gilt nicht als PCI.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PCI: perkutane Koronarintervention; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Koronarrevaskularisation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Koronarrevaskularisation in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-37) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass Koronarrevaskularisation durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert den Endpunkt verblindet. Koronarrevaskularisation wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden

keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Koronarrevaskularisation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	376 (9,2)	0,66 [0,58; 0,76]	<0,0001
Placebo	4.090	544 (13,3)		

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Bei der Analyse des Endpunkts Koronarrevaskularisation zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 34 % (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]). Insgesamt 9,2 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 13,3 % der Patienten in der Placebogruppe hatten eine Koronarrevaskularisation (Tabelle 4-38).

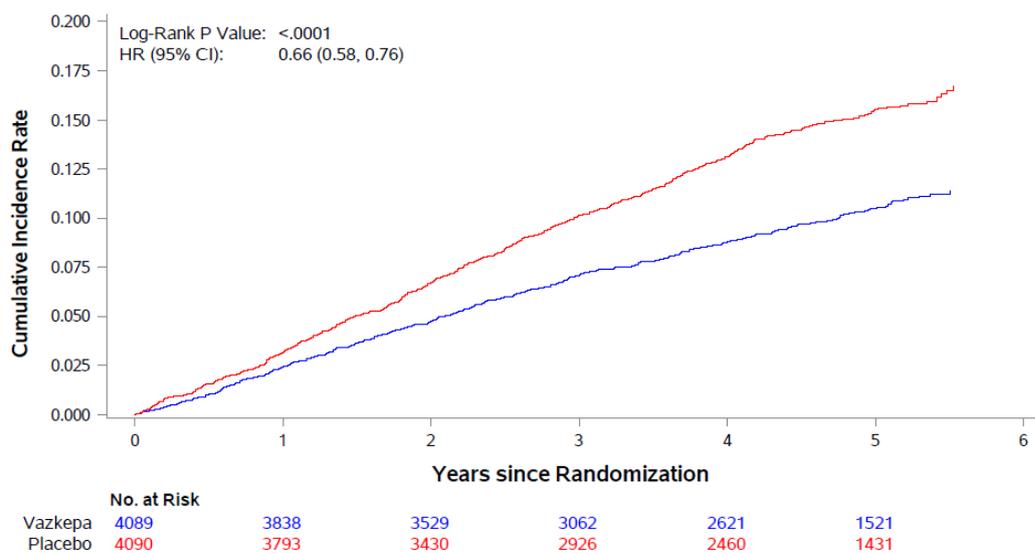


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Koronarrevaskularisation; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.10 Instabile Angina pectoris – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-39: Operationalisierung von instabiler Angina pectoris

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Instabile Angina pectoris ist eine Komponente des primären Endpunkts und definiert als (1) Symptome einer Myokardischämie in Ruhe (Brustschmerz oder dergleichen) oder eine immer öfter auftretende Angina mit häufigen Episoden, die mit einem zunehmenden Rückgang der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden sind UND (2) ungeplantes Aufsuchen einer Gesundheitseinrichtung und Hospitalisierung (einschließlich stationärer Beobachtung wegen Brustschmerz) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der jüngsten Symptome UND (3) wenigstens eines der folgenden Kriterien: a. neue oder sich verschlechternde Änderung der ST-Strecke oder T-Welle im Ruhe-EKG, ST-Hebung (neue ST-Hebung am J-Punkt in 2 anatomisch aufeinanderfolgenden Ableitungen mit folgenden Cut-off-Werten: <math>\geq 0,2</math> mV bei Männern (<math>&gt; 0,25</math> mV bei Männern <math>&lt; 40</math> Jahre) oder <math>\geq 0,15</math> mV bei Frauen in V2-V3 und/oder <math>\geq 0,1</math> mV in allen anderen Ableitungen), ST-Senkung und Änderung der T-Welle (neue horizontale oder deszendierende ST-Senkung <math>\geq 0,05</math> mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen; und/oder neue T-Inversion <math>\geq 0,1</math> mV in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen. Die vorstehend aufgeführten EKG-Kriterien veranschaulichen Muster, die einer Myokardischämie entsprechen. Es ist bekannt, dass weniger ausgeprägte EKG-Anomalien eine ischämische Reaktion darstellen können und in die Kategorie anomale EKG-Befunde fallen können.), b. eindeutige Evidenz einer Myokardischämie nach Myokardszintigrafie (eindeutiger, reversibler Perfusionsdefekt), Belastungsechokardiografie (reversibler anomaler Wandbewegung) oder MRT (Myokardperfusionsdefizit bei pharmakologischer Belastung), die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt, c. Angiografische Evidenz mit <math>\geq 70</math> % Läsion und/oder Thrombus in einer epikardialen Koronararterie, die als Auslöser für die Symptome/Zeichen einer Myokardischämie gilt, d. Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation (PCI oder CABG) während desselben Krankenhausaufenthalts. Dieses Kriterium wäre erfüllt, wenn die Aufnahme aufgrund einer Myokardischämie zu einer Überführung in eine andere Einrichtung zwecks Koronarrevaskularisation führen würde, ohne</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>dazwischenliegende Entlassung nach Hause UND (4) kein Anzeichen eines akuten Myokardinfarkts.</p> <p>Alle Ereignisse ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten wurden beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
<p>CABG: Koronararterienbypass; EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; mV: Millivolt; PCI: perkutane Koronarintervention; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt instabile Angina pectoris in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt instabile Angina pectoris in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-40) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass instabile Angina durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert den Endpunkt verblindet. Instabile Angina pectoris wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für instabile Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	108 (2,6)	0,68 [0,53; 0,87]	0,0018
Placebo	4.090	157 (3,8)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Bei der Analyse des Endpunkts instabile Angina pectoris zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 32 % (HR [95 %-KI]:0,68 [0,53; 0,87]). Insgesamt 2,6 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 3,8 % der Patienten in der Placebogruppe hatten eine instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderte (Tabelle 4-41).

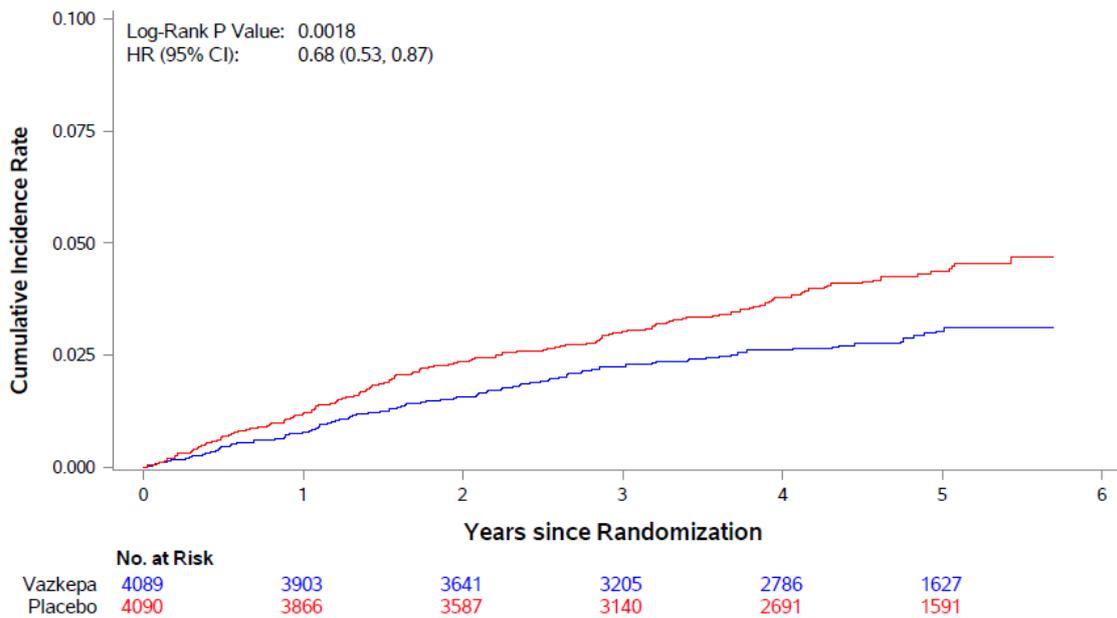


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für instabile Angina pectoris; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.11 Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erforderten – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Das Ereignis Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erforderten, ist ein tertiärer Endpunkt. Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung <math>\geq 24</math> Stunden erforderten, sind als Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 Stunden Dauer bei Primärdiagnose Herzrhythmusstörung definiert. Sie wurden ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten beurteilt.</p> <p>Alle Ereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten, in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-43) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass dieses Ereignis durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal

analysiert den Endpunkt verblindet. Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten, wurden unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	188 (4,6)	1,21 [0,97; 1,49]	0,0856
Placebo	4.090	154 (3,8)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Die Ergebnisse für den Endpunkt Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe (HR [95 %-KI: 1,21 [0,97; 1,49]). Insgesamt 4,6 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 3,8 % der Patienten in der Placebogruppe hatten Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten (Tabelle 4-44).

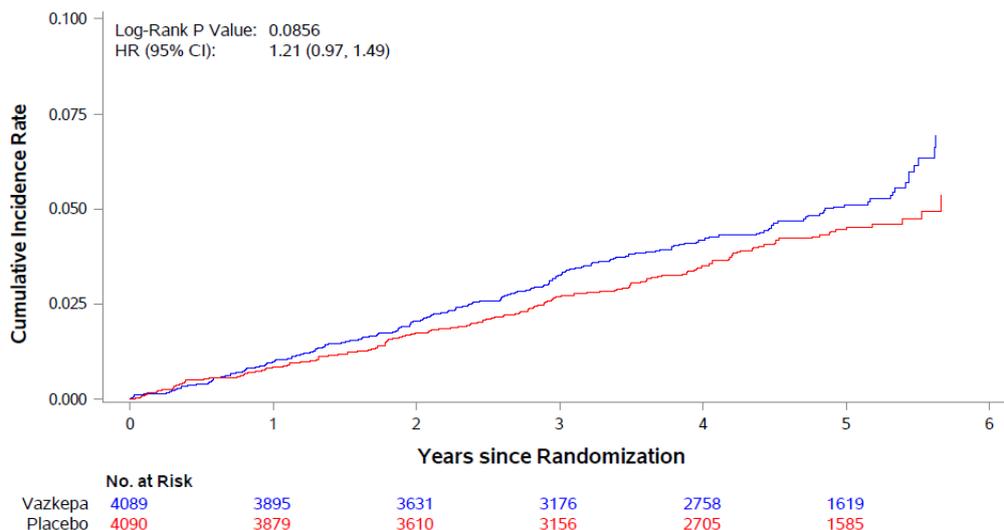


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erforderten; ITT-Population

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.12 Herzstillstand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Herzstillstand

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Herzstillstand ist ein tertiärer Endpunkt der Studie. Sie wurden ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten beurteilt.</p> <p>Herzstillstandereignisse wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p> <p>Zum Vergleich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Außerdem wurden Überlebenszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem HR mit zugehörigem 95 %-KI für Icosapentyl-Ethyl vs. Placebo unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells</p>

Studie	Operationalisierung
	und den randomisierten Gruppen als Kovariaten durchgeführt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.
	HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzstillstand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Herzstillstand in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-46) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass das Ereignis Herzstillstand durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurde. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Herzstillstand wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>				
Icosapent-Ethyl	4.089	22 (0,5)	0,52 [0,31; 0,86]	0,0105
Placebo	4.090	42 (1,0)		

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Bei der Analyse des Endpunkts Herzstillstand zeigte Icosapent-Ethyl einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo mit einer Risikoreduktion von 48 % (HR [95 %-KI]:0,52 [0,31; 0,86]). Insgesamt 0,5 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und 1,0 % der Patienten in der Placebogruppe hatten einen Herzstillstand (Tabelle 4-47).

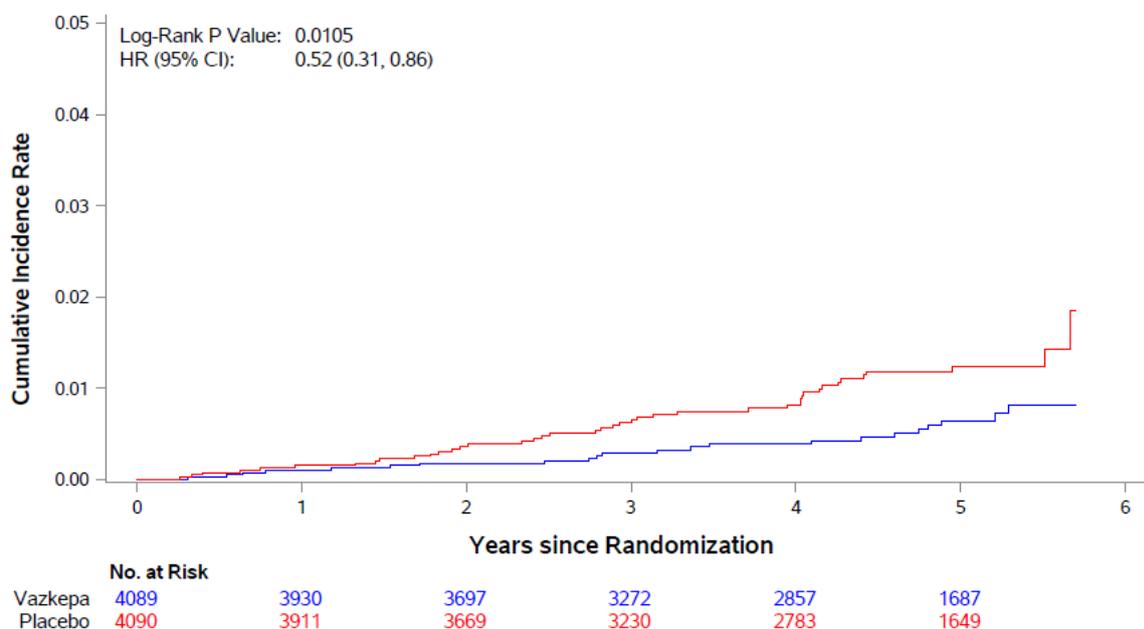


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve mit stratifiziertem Log-Rank Test und Hazard Ratio (95 % KI) für Herzstillstand; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.13 Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
REDUCE-IT	<p>Patienten hatten Nüchtern-Triglycerid (TG)-Werte von 150 bis 499 mg/dl (1,69 bis 5,63 mmol/l) und hatten mindestens 4 Wochen lang eine stabile Statin-Dosierung erhalten; aufgrund der intraindividuellen Variabilität der TG-Werte war im Originalprotokoll eine bis zu 10 % niedrigere Abweichung vom unteren TG-Zielwert zulässig, sodass Patienten eingeschlossen werden konnten, deren TG-Wert mindestens 135 mg/dl (1,52 mmol/l) betrug. 2013 wurde der untere Grenzwert für akzeptable TG-Wert in der ersten Prüfplanänderung von 150 mg/dl auf 200 mg/dl (2,26 mmol/l) erhöht und keine Variabilität mehr zugelassen.</p> <p>Der TG-Umrechnungsfaktor für mmol/l beträgt 0,01129. Der Nüchtern-TG-Wert wurde anhand von Standard-Lipid-Panels auf der Grundlage von ITT-Estimands geschätzt.</p> <p>Die Medianwerte des Unterschieds zwischen Behandlungsgruppen und der 95 %-KI wurden mit der Hodges-Lehman-Methode geschätzt.</p> <p>Die Behandlungen wurden im Hinblick auf prozentuale Veränderungen ab Baseline mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen, für jede Behandlungsgruppe wurden Median- und Quartilwerte ermittelt. Die Analyse umfasst alle randomisierten Patienten gemäß dem ITT-Prinzip.</p>
ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-49) wurde als niedrig eingestuft. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert den Endpunkt verblindet. Der Endpunkt wurde unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	TG (mmol/L) zu Studienbeginn	TG (mmol/L) letzter Wert in der Studie	Änderung von Studienbeginn zum letzten Wert in der Studie	Behandlungseffekt vs. Placebo	
		N beobachtet Median (Q1; Q3)	N beobachtet Median (Q1; Q3)	N beobachtet Mediane Veränderung (Q1; Q3)	Mediane Differenz 95 %-KI <sup>1</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>						
<b>Absolute Änderung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	4.086 2,4 (2,0; 3,1)	3.971 1,9 (1,4; 2,6)	3.969 -0,5 (-1,0; 0,1)	-0,4 [-0,4; -0,3]	<0,0001
Placebo	4.090	4.089 2,4 (2,0; 3,1)	3.974 2,3 (1,7; 3,1)	3.973 -0,1 (-0,7; 0,5)		
<b>Prozentuale Änderung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	4.086 2,4 (2,0; 3,1)	3.971 1,9 (1,4; 2,6)	3.969 -21,6 [-40,3; 3,5]	-14,1 [-15,7; -12,5]	<0,0001
Placebo	4.090	4.089 2,4 (2,0; 3,1)	3.974 2,3 (1,7; 3,1)	3.973 -6,5 [-29,1; 22,6]		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; TG: Triglycerid						
1: Basierend auf der Hodges-Lehmann-Schätzung						
2: P-Wert aus Wilcoxon Rangsummentest						

In der Analyse der zeitlichen Veränderung der Triglyceride sind die TG-Werte in der Icosapent-Ethyl-Gruppe reduziert, während sie in der Placebogruppe nahezu konstant bleiben (Abbildung 14 und Abbildung 15). Im Vergleich zu Placebo gab es eine statistisch signifikante (absolute und prozentuale) Reduktion der TG-Werte unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo: absolute Veränderung: Medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,4 [-0,4; -0,3]; prozentuale Veränderung: Medianer Unterschied [95 %-KI]: -14,1 [-15,7; -12,5] (Tabelle 4-50).

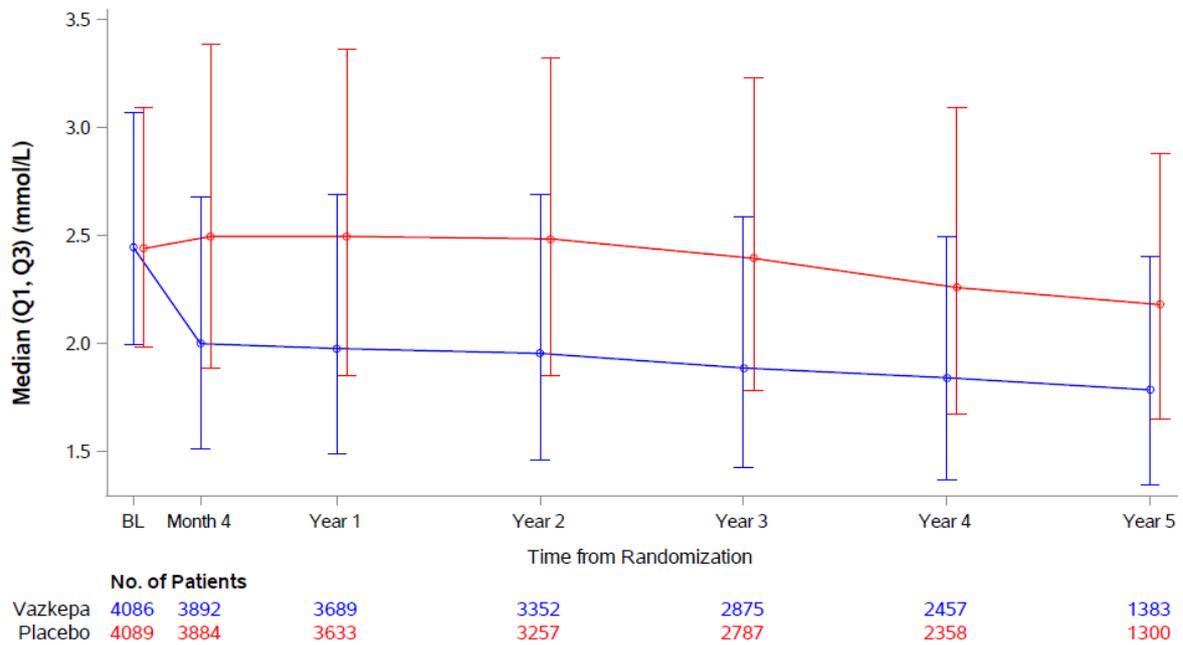


Abbildung 14: Beobachtete mediane Triglyceridwerte (mmol/l) über die Zeit; ITT-Population

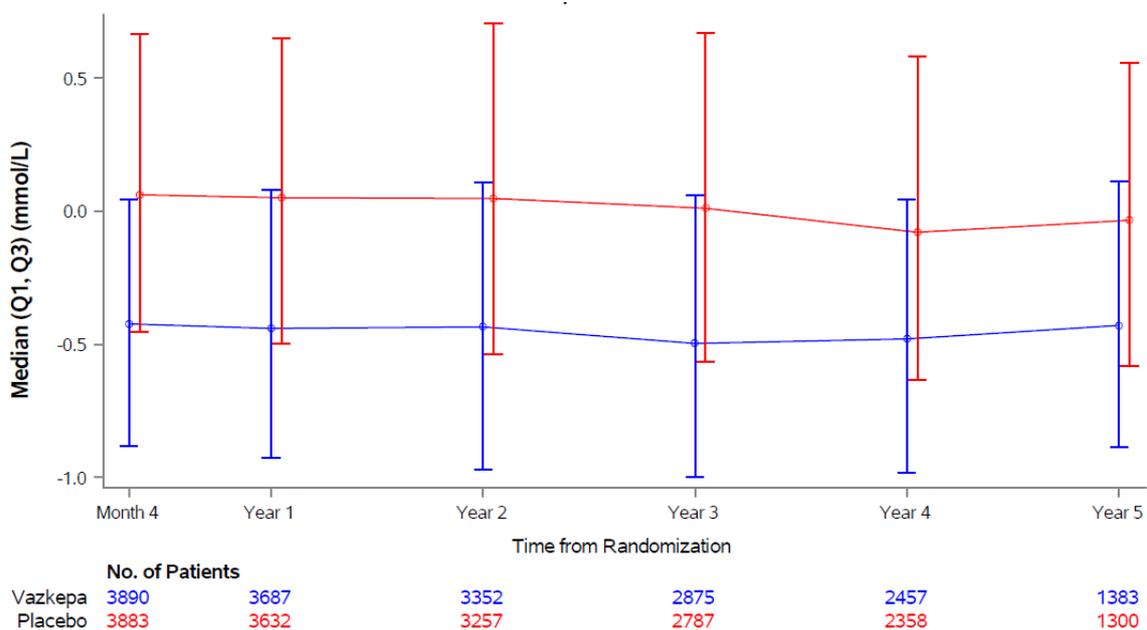


Abbildung 15: Veränderung gegenüber Studienbeginn der medianen Triglyceridwerte (mmol/l) über die Zeit; ITT-Population

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.14 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
REDUCE-IT	<p>Die Beurteilung der Sicherheitsendpunkte schloss alle UEs, klinische Laborbefunde, 12-Kanal-EKGs, Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur) sowie körperliche Untersuchungen gemäß Studienprotokoll ein. Die Variablen Gewicht und Taillenumfang waren sowohl Sicherheitsendpunkte als auch tertiäre Endpunkte der Wirksamkeit. Außerdem wurde eine vollständige Beurteilung der kardiovaskulären Anamnese vorgenommen. Die Sicherheitspopulation ist definiert als alle randomisierten Patienten und ist mit der ITT-Population identisch. Die Sicherheitsanalyse der Patienten beruhte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <p>Das Datenüberwachungskomitee (DMC, Data monitoring Committee) gewährleistete die ununterbrochene Sicherheit der Patienten. Nach jeder Zwischenanalyse wurden Empfehlungen für die Fortsetzung der Studie gemacht, welche auf einem im statistischen Analyseplan für Zwischenanalysen festgelegten Entscheidungsprozess für Zwischenentscheidungen beruhten. Bei allen Überprüfungen der Sicherheitsdaten wurden formelle Wirksamkeitsanalysen sowie Sicherheitsbeurteilungen durchgeführt.</p> <p>Alle klinischen Laborbefunde für Screening und Sicherheit wurden von einem zertifizierten klinischen Labor unter Aufsicht des Sponsors oder seiner Vertreter ermittelt.</p> <p>Zusätzlich wurden die UEs nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 20.1) aufgeführt.</p> <p>Die Beurteilung aller Sicherheitsendpunkt wurde durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert.</p>
	<p>DMC: Datenüberwachungskomitee; EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intention To Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; REDUCE IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REDUCE-IT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für Sicherheit und Verträglichkeit in der REDUCE-IT-Studie (Tabelle 4-52) wurde als niedrig eingestuft. Grund hierfür war hauptsächlich, dass alle Sicherheitsendpunkte durch einen unabhängigen und verblindeten Ausschuss für klinische Ereignisse bestätigt und validiert wurden. Es wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durchgeführt. Das medizinische Fachpersonal analysiert die Endpunkte verblindet. Alle Sicherheitsendpunkte wurden unabhängig vom Ergebnis berichtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (alle unerwünschten Ereignisse [UE], SUE, schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
		n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>REDUCE-IT – Alle UE, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	3.343 (81,8)	1,029	1,005	0,0044	0,628
Placebo	4.090	3.326 (81,3)	[0,921; 1,151]	[0,985; 1,026]	[-0,0125; 0,0212]	
<b>REDUCE-IT – SUE, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.252 (30,6)	0,998	0,999	-0,0004	0,981
Placebo	4.090	1.254 (30,7)	[0,908; 1,096]	[0,936; 1,066]	[-0,0204; 0,0196]	
<b>REDUCE-IT – Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	815 (19,9)	0,978	0,982	-0,0036	0,699
Placebo	4.090	830 (20,3)	[0,878; 1,089]	[0,901; 1,071]	[-0,0210; 0,0138]	
<b>REDUCE-IT – UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	321 (7,9)	0,955	0,958	-0,0034	0,597
Placebo	4.090	335 (8,2)	[0,814; 1,120]	[0,828; 1,110]	[-0,0152; 0,0084]	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten						

In Bezug auf die Sicherheit gab es für unerwünschte Ereignisse (alle UE, SUE, schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe (alle UE RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]; SUE RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]; schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]; UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]) (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für alle unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert
<b>REDUCE-IT – Alle UE nach SOC and PT, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.822 (44,6)	1,049	1,027	0,0118	0,2850
Placebo	4.090	1.774 (43,4)	[0,962; 1,145]	[0,978; 1,079]	[-0,0097; 0,0333]	
<b>PT: Nasopharyngitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	314 (7,7)	1,051	1,047	0,0034	0,5572
Placebo	4.090	300 (7,3)	[0,892; 1,239]	[0,899; 1,219]	[-0,0080; 0,0149]	
<b>PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	312 (7,6)	0,973	0,975	-0,0019	0,7719
Placebo	4.090	320 (7,8)	[0,827; 1,145]	[0,840; 1,133]	[-0,0135; 0,0097]	
<b>PT: Bronchitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	306 (7,5)	1,022	1,020	0,0015	0,8002
Placebo	4.090	300 (7,3)	[0,866; 1,206]	[0,875; 1,189]	[-0,0099; 0,0129]	
<b>PT: Pneumonie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	263 (6,4)	0,946	0,950	-0,0034	0,5627
Placebo	4.090	277 (6,8)	[0,795; 1,127]	[0,807; 1,118]	[-0,0142; 0,0074]	
<b>PT: Grippe</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	263 (6,4)	0,969	0,971	-0,0019	0,7541
Placebo	4.090	271 (6,6)	[0,813; 1,154]	[0,824; 1,144]	[-0,0127; 0,0088]	
<b>PT: Harnwegsinfektion</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	253 (6,2)	0,968	0,970	-0,0019	0,7498
Placebo	4.090	261 (6,4)	[0,809; 1,157]	[0,820; 1,146]	[-0,0125; 0,0086]	
<b>PT: Sinusitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	169 (4,1)	1,019	1,018	0,0007	0,8673
Placebo	4.090	166 (4,1)	[0,819; 1,268]	[0,826; 1,256]	[-0,0079; 0,0094]	
<b>PT: Zellulitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	117 (2,9)	1,129	1,125	0,0032	0,3764
Placebo	4.090	104 (2,5)	[0,864; 1,475]	[0,868; 1,459]	[-0,0039; 0,0103]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Gastroenteritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	81 (2,0)	0,941	0,942	-0,0012	0,7546
Placebo	4.090	86 (2,1)	[0,693; 1,277]	[0,698; 1,271]	[-0,0074; 0,0050]	
<b>PT: Zystitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	76 (1,9)	1,014	1,014	0,0002	0,9348
Placebo	4.090	75 (1,8)	[0,736; 1,397]	[0,740; 1,389]	[-0,0057; 0,0062]	
<b>PT: Herpes zoster</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	71 (1,7)	0,959	0,960	-0,0007	0,8670
Placebo	4.090	74 (1,8)	[0,691; 1,330]	[0,696; 1,323]	[-0,0065; 0,0051]	
<b>PT: Infektion der unteren Atemwege</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	57 (1,4)	1,396	1,391	0,0039	0,1052
Placebo	4.090	41 (1,0)	[0,935; 2,085]	[0,936; 2,067]	[-0,0008; 0,0088]	
<b>PT: Akute Sinusitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	55 (1,3)	1,124	1,123	0,0015	0,5558
Placebo	4.090	49 (1,2)	[0,765; 1,653]	[0,768; 1,642]	[-0,0034; 0,0064]	
<b>PT: Atemwegsinfektion</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	46 (1,1)	0,938	0,939	-0,0007	0,8366
Placebo	4.090	49 (1,2)	[0,628; 1,403]	[0,631; 1,397]	[-0,0055; 0,0040]	
<b>PT: Onychomykose</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	44 (1,1)	1,024	1,024	0,0002	0,9147
Placebo	4.090	43 (1,1)	[0,673; 1,557]	[0,676; 1,550]	[-0,0043; 0,0048]	
<b>PT: Divertikulitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	43 (1,1)	0,955	0,956	-0,0005	0,9147
Placebo	4.090	45 (1,1)	[0,629; 1,450]	[0,633; 1,444]	[-0,0051; 0,0041]	
<b>PT: Virale Gastroenteritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)	0,787	0,789	-0,0027	0,2970
Placebo	4.090	52 (1,3)	[0,523; 1,184]	[0,526; 1,182]	[-0,0074; 0,0019]	
<b>PT: Sepsis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	33 (0,8)	0,784	0,786	-0,0022	0,3535
Placebo	4.090	42 (1,0)	[0,498; 1,235]	[0,501; 1,233]	[-0,0065; 0,0020]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.466 (35,9)	1,067	1,043	0,0148	0,1646
Placebo	4.090	1.406 (34,4)	[0,974; 1,168]	[0,983; 1,106]	[-0,0059; 0,0354]	
<b>PT: Rückenschmerzen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	335 (8,2)	1,092	1,084	0,0064	0,2861
Placebo	4.090	309 (7,6)	[0,930; 1,283]	[0,935; 1,258]	[-0,0053; 0,0181]	
<b>PT: Arthralgie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	313 (7,7)	1,011	1,010	0,0008	0,9006
Placebo	4.090	310 (7,6)	[0,858; 1,190]	[0,869; 1,174]	[-0,0108; 0,0123]	
<b>PT: Osteoarthritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	241 (5,9)	1,112	1,106	0,0056	0,2696
Placebo	4.090	218 (5,3)	[0,921; 1,343]	[0,926; 1,321]	[-0,0044; 0,0157]	
<b>PT: Schmerz in einer Extremität</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	235 (5,7)	0,974	0,975	-0,0015	0,8133
Placebo	4.090	241 (5,9)	[0,809; 1,172]	[0,819; 1,161]	[-0,0116; 0,0087]	
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	176 (4,3)	1,370	1,354	0,0113	0,0074
Placebo	4.090	130 (3,2)	[1,088; 1,725]	[1,085; 1,691]	[0,0030; 0,0196]	
<b>PT: Myalgie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	135 (3,3)	0,916	0,919	-0,0029	0,5051
Placebo	4.090	147 (3,6)	[0,722; 1,161]	[0,730; 1,155]	[-0,0109; 0,0050]	
<b>PT: Muskelspasmen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	101 (2,5)	0,736	0,743	-0,0086	0,0248
Placebo	4.090	136 (3,3)	[0,567; 0,955]	[0,577; 0,957]	[-0,0159; -0,0013]	
<b>PT: Bursitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	72 (1,8)	0,960	0,960	-0,0007	0,8679
Placebo	4.090	75 (1,8)	[0,693; 1,328]	[0,698; 1,321]	[-0,0066; 0,0051]	
<b>PT: Arthritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	71 (1,7)	1,077	1,076	0,0012	0,6679
Placebo	4.090	66 (1,6)	[0,770; 1,508]	[0,773; 1,498]	[-0,0044; 0,0069]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Rotatorensyndrom der Schulter</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	62 (1,5)	0,911	0,912	-0,0015	0,6586
Placebo	4.090	68 (1,7)	[0,645; 1,286]	[0,649; 1,281]	[-0,0070; 0,0040]	
<b>PT: Nackenschmerzen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	62 (1,5)	1,219	1,216	0,0027	0,2995
Placebo	4.090	51 (1,2)	[0,841; 1,767]	[0,843; 1,753]	[-0,0024; 0,0079]	
<b>PT: Bandscheibenprotrusion</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	57 (1,4)	1,592	1,584	0,0051	0,0288
Placebo	4.090	36 (0,9)	[1,050; 2,415]	[1,049; 2,392]	[0,0006; 0,0099]	
<b>PT: Osteoarthritis der Wirbelsäule</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	51 (1,2)	1,021	1,020	0,0002	0,9207
Placebo	4.090	50 (1,2)	[0,691; 1,507]	[0,694; 1,500]	[-0,0046; 0,0051]	
<b>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	0,937	0,938	-0,0007	0,8349
Placebo	4.090	48 (1,2)	[0,624; 1,407]	[0,628; 1,401]	[-0,0054; 0,0039]	
<b>PT: Tendonitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	1,169	1,167	0,0015	0,4978
Placebo	4.090	36 (0,9)	[0,750; 1,821]	[0,752; 1,811]	[-0,0028; 0,0058]	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.350 (33,0)	0,910	0,940	-0,0212	0,0448
Placebo	4.090	1.437 (35,1)	[0,830; 0,997]	[0,885; 0,998]	[-0,0417; -0,0006]	
<b>PT: Diarrhö</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	367 (9,0)	0,792	0,810	-0,0210	0,0017
Placebo	4.090	453 (11,1)	[0,685; 0,915]	[0,711; 0,923]	[-0,0341; -0,0080]	
<b>PT: Obstipation</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	221 (5,4)	1,511	1,484	0,0176	0,0001
Placebo	4.090	149 (3,6)	[1,222; 1,868]	[1,211; 1,817]	[0,0086; 0,0267]	
<b>PT: Übelkeit</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	190 (4,6)	0,963	0,965	-0,0017	0,7547
Placebo	4.090	197 (4,8)	[0,785; 1,181]	[0,794; 1,172]	[-0,0109; 0,0075]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	124 (3,0)	1,053	1,051	0,0015	0,6961
Placebo	4.090	118 (2,9)	[0,816; 1,359]	[0,821; 1,347]	[-0,0059; 0,0089]	
<b>PT: Abdominalschmerz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	119 (2,9)	1,009	1,009	0,0003	0,9476
Placebo	4.090	118 (2,9)	[0,780; 1,306]	[0,785; 1,296]	[-0,0071; 0,0076]	
<b>PT: Schmerzen Oberbauch</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	103 (2,5)	1,010	1,010	0,0003	0,9438
Placebo	4.090	102 (2,5)	[0,766; 1,332]	[0,771; 1,323]	[-0,0066; 0,0071]	
<b>PT: Dickdarmpolyp</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	90 (2,2)	0,758	0,763	-0,0068	0,0577
Placebo	4.090	118 (2,9)	[0,574; 0,999]	[0,582; 0,999]	[-0,0138; -0,0000]	
<b>PT: Dyspepsie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	84 (2,1)	1,038	1,037	0,0007	0,8141
Placebo	4.090	81 (2,0)	[0,763; 1,411]	[0,768; 1,402]	[-0,0054; 0,0069]	
<b>PT: Erbrechen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	83 (2,0)	0,827	0,830	-0,0042	0,2315
Placebo	4.090	100 (2,4)	[0,617; 1,109]	[0,623; 1,106]	[-0,0107; 0,0023]	
<b>PT: Hämorrhoiden</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	67 (1,6)	1,016	1,015	0,0002	0,9306
Placebo	4.090	66 (1,6)	[0,722; 1,429]	[0,726; 1,420]	[-0,0053; 0,0058]	
<b>PT: Gastritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	53 (1,3)	0,963	0,964	-0,0005	0,9229
Placebo	4.090	55 (1,3)	[0,660; 1,405]	[0,664; 1,399]	[-0,0055; 0,0045]	
<b>PT: Flatulenz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	47 (1,1)	0,959	0,959	-0,0005	0,9183
Placebo	4.090	49 (1,2)	[0,643; 1,431]	[0,646; 1,424]	[-0,0053; 0,0043]	
<b>PT: Divertikel</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	0,899	0,900	-0,0012	0,6800
Placebo	4.090	50 (1,2)	[0,601; 1,345]	[0,605; 1,340]	[-0,0060; 0,0035]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Abdominale Beschwerden</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	1,457	1,452	0,0034	0,1083
Placebo	4.090	31 (0,8)	[0,924; 2,298]	[0,924; 2,281]	[-0,0008; 0,0078]	
<b>PT: Dysphagie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	43 (1,1)	1,488	1,483	0,0034	0,0991
Placebo	4.090	29 (0,7)	[0,931; 2,378]	[0,932; 2,361]	[-0,0006; 0,0077]	
<b>PT: Aufstoßen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	43 (1,1)	2,163	2,151	0,0056	0,0036
Placebo	4.090	20 (0,5)	[1,278; 3,661]	[1,275; 3,628]	[0,0019; 0,0097]	
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.030 (25,2)	1,070	1,052	0,0125	0,1903
Placebo	4.090	979 (23,9)	[0,967; 1,183]	[0,975; 1,135]	[-0,0061; 0,0312]	
<b>PT: Brustkorbschmerz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	273 (6,7)	0,937	0,942	-0,0041	0,4847
Placebo	4.090	290 (7,1)	[0,790; 1,112]	[0,803; 1,104]	[-0,0152; 0,0069]	
<b>PT: Ödem peripher</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	267 (6,5)	1,338	1,316	0,0157	0,0024
Placebo	4.090	203 (5,0)	[1,109; 1,614]	[1,102; 1,571]	[0,0056; 0,0258]	
<b>PT: Ermüdung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	228 (5,6)	1,173	1,164	0,0078	0,1108
Placebo	4.090	196 (4,8)	[0,965; 1,427]	[0,966; 1,401]	[-0,0018; 0,0175]	
<b>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	161 (3,9)	0,928	0,931	-0,0029	0,5389
Placebo	4.090	173 (4,2)	[0,746; 1,155]	[0,755; 1,148]	[-0,0116; 0,0057]	
<b>PT: Periphere Schwellung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	60 (1,5)	1,281	1,277	0,0032	0,2077
Placebo	4.090	47 (1,1)	[0,874; 1,877]	[0,876; 1,862]	[-0,0018; 0,0082]	
<b>PT: Asthenie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	56 (1,4)	1,122	1,120	0,0015	0,5595
Placebo	4.090	50 (1,2)	[0,766; 1,643]	[0,769; 1,633]	[-0,0035; 0,0065]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Fieber</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	54 (1,3)	1,203	1,200	0,0022	0,3652
Placebo	4.090	45 (1,1)	[0,810; 1,787]	[0,812; 1,774]	[-0,0026; 0,0071]	
<b>PT: Brustkorbbeschwerden</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	49 (1,2)	0,874	0,875	-0,0017	0,5558
Placebo	4.090	56 (1,4)	[0,595; 1,282]	[0,599; 1,278]	[-0,0067; 0,0032]	
<b>PT: Ödem</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	1,622	1,616	0,0039	0,0523
Placebo	4.090	26 (0,6)	[0,997; 2,638]	[0,997; 2,618]	[-0,0000; 0,0081]	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	1.004 (24,6)	1,044	1,033	0,0079	0,4085
Placebo	4.090	972 (23,8)	[0,943; 1,155]	[0,957; 1,116]	[-0,0107; 0,0264]	
<b>PT: Schwindelgefühl</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	235 (5,7)	0,953	0,956	-0,0027	0,6384
Placebo	4.090	246 (6,0)	[0,793; 1,145]	[0,804; 1,136]	[-0,0129; 0,0075]	
<b>PT: Kopfschmerzen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	171 (4,2)	0,948	0,950	-0,0022	0,6625
Placebo	4.090	180 (4,4)	[0,766; 1,174]	[0,775; 1,166]	[-0,0110; 0,0066]	
<b>PT: Synkope</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	82 (2,0)	1,000	1,000	0,0000 [-0,0061;	1,0000
Placebo	4.090	82 (2,0)	[0,735; 1,361]	[0,740; 1,353]	0,0061]	
<b>PT: Periphere Neuropathie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	64 (1,6)	0,969	0,970	-0,0005	0,9296
Placebo	4.090	66 (1,6)	[0,687; 1,369]	[0,691; 1,362]	[-0,0060; 0,0050]	
<b>PT: Parästhesie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	64 (1,6)	1,462	1,455	0,0049	0,0533
Placebo	4.090	44 (1,1)	[0,996; 2,147]	[0,996; 2,126]	[-0,0001; 0,0100]	
<b>PT: Karpaltunnelsyndrom</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	60 (1,5)	0,952	0,953	-0,0007	0,8559
Placebo	4.090	63 (1,5)	[0,668; 1,357]	[0,672; 1,351]	[-0,0061; 0,0046]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Hypoästhesie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	57 (1,4)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	57 (1,4)	[0,692; 1,445]	[0,696; 1,437]	[-0,0052; 0,0052]	
<b>PT: Ischialgie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	57 (1,4)	1,057	1,056	0,0007	0,7755
Placebo	4.090	54 (1,3)	[0,728; 1,534]	[0,731; 1,525]	[-0,0043; 0,0058]	
<b>PT: Diabetische Neuropathie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	55 (1,3)	1,493	1,487	0,0044	0,0599
Placebo	4.090	37 (0,9)	[0,985; 2,264]	[0,985; 2,244]	[-0,0002; 0,0091]	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	989 (24,2)	1,060	1,046	0,0106	0,2633
Placebo	4.090	946 (23,1)	[0,957; 1,174]	[0,967; 1,130]	[-0,0079; 0,0290]	
<b>PT: Dyspnoe</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	254 (6,2)	1,062	1,059	0,0034	0,5162
Placebo	4.090	240 (5,9)	[0,886; 1,274]	[0,892; 1,256]	[-0,0069; 0,0138]	
<b>PT: Husten</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	241 (5,9)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	241 (5,9)	[0,832; 1,202]	[0,841; 1,189]	[-0,0102; 0,0103]	
<b>PT: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	116 (2,8)	1,087	1,084	0,0022	0,5421
Placebo	4.090	107 (2,6)	[0,833; 1,418]	[0,837; 1,404]	[-0,0049; 0,0093]	
<b>PT: Belastungsdyspnoe</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	95 (2,3)	1,057	1,056	0,0012	0,7108
Placebo	4.090	90 (2,2)	[0,790; 1,414]	[0,795; 1,403]	[-0,0053; 0,0077]	
<b>PT: Schlafapnoe-Syndrom</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	88 (2,2)	0,967	0,967	-0,0007	0,8799
Placebo	4.090	91 (2,2)	[0,719; 1,299]	[0,725; 1,291]	[-0,0071; 0,0057]	
<b>PT: Epistaxis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	61 (1,5)	1,275	1,271	0,0032	0,2119
Placebo	4.090	48 (1,2)	[0,873; 1,862]	[0,875; 1,847]	[-0,0018; 0,0083]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Schmerzen im Oropharynx</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	58 (1,4)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	58 (1,4)	[0,695; 1,440]	[0,698; 1,433]	[-0,0052; 0,0052]	
<b>PT: Asthma</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	57 (1,4)	1,077	1,076	0,0010	0,7024
Placebo	4.090	53 (1,3)	[0,740; 1,566]	[0,744; 1,556]	[-0,0041; 0,0061]	
<b>PT: Allergische Rhinitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	46 (1,1)	1,281	1,278	0,0024	0,2698
Placebo	4.090	36 (0,9)	[0,829; 1,979]	[0,831; 1,966]	[-0,0019; 0,0069]	
<b>PT: Pleuraerguss</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	29 (0,7)	0,657	0,659	-0,0037	0,0991
Placebo	4.090	44 (1,1)	[0,412; 1,047]	[0,415; 1,047]	[-0,0079; 0,0004]	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	953 (23,3)	1,113	1,087	0,0186	0,0438
Placebo	4.090	877 (21,4)	[1,003; 1,235]	[1,003; 1,178]	[0,0006; 0,0367]	
<b>PT: Gicht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	171 (4,2)	1,362	1,347	0,0108	0,0094
Placebo	4.090	127 (3,1)	[1,078; 1,720]	[1,076; 1,687]	[0,0027; 0,0190]	
<b>PT: Diabetes mellitus</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	169 (4,1)	0,976	0,977	-0,0010	0,8684
Placebo	4.090	173 (4,2)	[0,786; 1,212]	[0,794; 1,202]	[-0,0097; 0,0077]	
<b>PT: Diabetes mellitus Typ 2</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	147 (3,6)	1,109	1,106	0,0034	0,3954
Placebo	4.090	133 (3,3)	[0,874; 1,408]	[0,878; 1,391]	[-0,0045; 0,0114]	
<b>PT: Vitamin-D-Mangel</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	94 (2,3)	1,413	1,403	0,0066	0,0318
Placebo	4.090	67 (1,6)	[1,031; 1,936]	[1,030; 1,912]	[0,0006; 0,0128]	
<b>PT: Hypokaliämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	83 (2,0)	1,066	1,064	0,0012	0,6916
Placebo	4.090	78 (1,9)	[0,781; 1,454]	[0,785; 1,444]	[-0,0048; 0,0073]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Hyperglykämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	71 (1,7)	0,759	0,764	-0,0054	0,0973
Placebo	4.090	93 (2,3)	[0,557; 1,036]	[0,563; 1,036]	[-0,0116; 0,0007]	
<b>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	61 (1,5)	1,983	1,968	0,0073	0,0016
Placebo	4.090	31 (0,8)	[1,288; 3,052]	[1,285; 3,017]	[0,0028; 0,0121]	
<b>PT: Hypoglykämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	60 (1,5)	1,035	1,035	0,0005	0,8536
Placebo	4.090	58 (1,4)	[0,721; 1,486]	[0,724; 1,478]	[-0,0047; 0,0057]	
<b>PT: Dehydratation</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	51 (1,2)	1,189	1,186	0,0020	0,4092
Placebo	4.090	43 (1,1)	[0,792; 1,783]	[0,795; 1,771]	[-0,0027; 0,0067]	
<b>PT: Hyperkaliämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	32 (0,8)	0,579	0,582	-0,0056	0,0172
Placebo	4.090	55 (1,3)	[0,375; 0,894]	[0,378; 0,895]	[-0,0103; -0,0012]	
<b>PT: Hypomagnesiämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	29 (0,7)	0,672	0,675	-0,0034	0,1233
Placebo	4.090	43 (1,1)	[0,421; 1,074]	[0,424; 1,074]	[-0,0077; 0,0006]	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	910 (22,3)	1,083	1,065	0,0135	0,1394
Placebo	4.090	855 (20,9)	[0,975; 1,203]	[0,980; 1,156]	[-0,0043; 0,0313]	
<b>PT: Vorhofflimmern</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	215 (5,3)	1,372	1,353	0,0137	0,0030
Placebo	4.090	159 (3,9)	[1,113; 1,692]	[1,107; 1,652]	[0,0047; 0,0228]	
<b>PT: Angina pectoris</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	200 (4,9)	0,975	0,976	-0,0012	0,8385
Placebo	4.090	205 (5,0)	[0,798; 1,190]	[0,807; 1,180]	[-0,0107; 0,0082]	
<b>PT: Palpitationen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	78 (1,9)	1,041	1,040	0,0007	0,8073
Placebo	4.090	75 (1,8)	[0,757; 1,432]	[0,761; 1,422]	[-0,0052; 0,0067]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Angina pectoris instabil</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	64 (1,6)	0,723	0,727	-0,0059	0,0593
Placebo	4.090	88 (2,2)	[0,523; 0,999]	[0,529; 0,999]	[-0,0118; -0,0000]	
<b>PT: Stauungsinsuffizienz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	56 (1,4)	0,933	0,934	-0,0010	0,7792
Placebo	4.090	60 (1,5)	[0,648; 1,343]	[0,652; 1,338]	[-0,0062; 0,0042]	
<b>PT: Ventrikuläre Extrasystolen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	27 (0,7)	0,560	0,563	-0,0051	0,0197
Placebo	4.090	48 (1,2)	[0,350; 0,895]	[0,353; 0,896]	[-0,0095; -0,0010]	
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	869 (21,3)	0,916	0,934	-0,0151	0,1035
Placebo	4.090	931 (22,8)	[0,825; 1,017]	[0,860; 1,013]	[-0,0331; 0,0029]	
<b>PT: Glukose im Blut erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	105 (2,6)	0,872	0,875	-0,0037	0,3439
Placebo	4.090	120 (2,9)	[0,669; 1,136]	[0,676; 1,132]	[-0,0108; 0,0035]	
<b>PT: Blutdruck erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	76 (1,9)	1,072	1,071	0,0012	0,6785
Placebo	4.090	71 (1,7)	[0,774; 1,484]	[0,778; 1,473]	[-0,0046; 0,0071]	
<b>PT: Glykolisiertes Hämoglobin erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	64 (1,6)	0,887	0,889	-0,0020	0,5451
Placebo	4.090	72 (1,8)	[0,633; 1,244]	[0,638; 1,240]	[-0,0076; 0,0036]	
<b>PT: Troponin erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	63 (1,5)	0,912	0,913	-0,0015	0,6610
Placebo	4.090	69 (1,7)	[0,647; 1,285]	[0,652; 1,279]	[-0,0070; 0,0041]	
<b>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	59 (1,4)	0,658	0,663	-0,0073	0,0159
Placebo	4.090	89 (2,2)	[0,473; 0,916]	[0,479; 0,917]	[-0,0133; -0,0016]	
<b>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	54 (1,3)	0,679	0,684	-0,0061	0,0355
Placebo	4.090	79 (1,9)	[0,480; 0,962]	[0,486; 0,962]	[-0,0117; -0,0006]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Gewicht erniedrigt</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	50 (1,2)	0,961	0,962	-0,0005	0,9207
Placebo	4.090	52 (1,3)	[0,652; 1,417]	[0,655; 1,411]	[-0,0054; 0,0044]	
<b>PT: Troponin-T erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	46 (1,1)	0,901	0,902	-0,0012	0,6831
Placebo	4.090	51 (1,2)	[0,605; 1,342]	[0,609; 1,337]	[-0,0060; 0,0035]	
<b>PT: Harnsäure im Blut erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	1,156	1,154	0,0015	0,5132
Placebo	4.090	39 (1,0)	[0,753; 1,773]	[0,756; 1,763]	[-0,0030; 0,0060]	
<b>PT: Herzgeräusch</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	0,933	0,934	-0,0007	0,8295
Placebo	4.090	45 (1,1)	[0,613; 1,420]	[0,616; 1,414]	[-0,0053; 0,0038]	
<b>PT: Kreatinin im Blut erhöht</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	36 (0,9)	0,798	0,800	-0,0022	0,3718
Placebo	4.090	45 (1,1)	[0,516; 1,236]	[0,519; 1,233]	[-0,0066; 0,0021]	
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	748 (18,3)	1,090	1,073	0,0125	0,1393
Placebo	4.090	697 (17,0)	[0,973; 1,221]	[0,978; 1,179]	[-0,0040; 0,0291]	
<b>PT: Sturz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	149 (3,6)	1,083	1,080	0,0027	0,5094
Placebo	4.090	138 (3,4)	[0,856; 1,370]	[0,861; 1,355]	[-0,0053; 0,0107]	
<b>PT: Kontusion</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	102 (2,5)	1,205	1,200	0,0042	0,2096
Placebo	4.090	85 (2,1)	[0,902; 1,611]	[0,904; 1,594]	[-0,0023; 0,0107]	
<b>PT: Muskelzerrung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	62 (1,5)	1,599	1,590	0,0056	0,0215
Placebo	4.090	39 (1,0)	[1,072; 2,387]	[1,071; 2,362]	[0,0009; 0,0106]	
<b>PT: Lazeration</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	59 (1,4)	0,907	0,908	-0,0015	0,6511
Placebo	4.090	65 (1,6)	[0,637; 1,291]	[0,641; 1,286]	[-0,0069; 0,0039]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Hautabschürfung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	44 (1,1)	1,700	1,693	0,0044	0,0312
Placebo	4.090	26 (0,6)	[1,050; 2,754]	[1,049; 2,731]	[0,0004; 0,0086]	
<b>PT: Bänderzerrung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	41 (1,0)	[0,649; 1,540]	[0,652; 1,534]	[-0,0044; 0,0044]	
<b>PT: Schmerzen während eines Eingriffes</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	36 (0,9)	0,718	0,720	-0,0034	0,1584
Placebo	4.090	50 (1,2)	[0,468; 1,101]	[0,472; 1,099]	[-0,0080; 0,0010]	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	709 (17,3)	0,987	0,989	-0,0019	0,8384
Placebo	4.090	717 (17,5)	[0,880; 1,106]	[0,900; 1,087]	[-0,0184; 0,0145]	
<b>PT: Hypertonie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	320 (7,8)	0,925	0,930	-0,0058	0,3518
Placebo	4.090	344 (8,4)	[0,789; 1,084]	[0,804; 1,076]	[-0,0177; 0,0060]	
<b>PT: Hypotonie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	99 (2,4)	1,043	1,042	0,0010	0,7720
Placebo	4.090	95 (2,3)	[0,785; 1,386]	[0,790; 1,375]	[-0,0057; 0,0076]	
<b>PT: Claudicatio intermittens</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	44 (1,1)	1,130	1,128	0,0012	0,5837
Placebo	4.090	39 (1,0)	[0,735; 1,737]	[0,737; 1,727]	[-0,0032; 0,0057]	
<b>PT: Hypertensive Krise</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	30 (0,7)	0,696	0,698	-0,0032	0,1578
Placebo	4.090	43 (1,1)	[0,437; 1,107]	[0,440; 1,106]	[-0,0074; 0,0009]	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	619 (15,1)	1,131	1,112	0,0152	0,0508
Placebo	4.090	557 (13,6)	[1,000; 1,280]	[1,000; 1,236]	[-0,0000; 0,0304]	
<b>PT: Ausschlag</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	116 (2,8)	1,410	1,398	0,0081	0,0179
Placebo	4.090	83 (2,0)	[1,061; 1,873]	[1,059; 1,845]	[0,0014; 0,0149]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Hautläsion</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	50 (1,2)	1,320	1,316	0,0029	0,2006
Placebo	4.090	38 (0,9)	[0,866; 2,011]	[0,868; 1,996]	[-0,0016; 0,0076]	
<b>PT: Ekzem</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	44 (1,1)	1,192	1,189	0,0017	0,4374
Placebo	4.090	37 (0,9)	[0,770; 1,843]	[0,772; 1,832]	[-0,0026; 0,0061]	
<b>PT: Hautulkus</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	44 (1,1)	1,379	1,375	0,0029	0,1690
Placebo	4.090	32 (0,8)	[0,876; 2,171]	[0,877; 2,156]	[-0,0013; 0,0073]	
<b>PT: Keratosis actinica</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	1,051	1,050	0,0005	0,8255
Placebo	4.090	40 (1,0)	[0,682; 1,618]	[0,685; 1,611]	[-0,0039; 0,0049]	
<b>PT: Dermatitis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	1,687	1,680	0,0042	0,0377
Placebo	4.090	25 (0,6)	[1,032; 2,760]	[1,031; 2,739]	[0,0003; 0,0083]	
<b>PT: Pruritus</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)	1,052	1,052	0,0005	0,8234
Placebo	4.090	39 (1,0)	[0,679; 1,629]	[0,682; 1,621]	[-0,0039; 0,0049]	
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	607 (14,8)	1,097	1,082	0,0113	0,1461
Placebo	4.090	561 (13,7)	[0,969; 1,241]	[0,973; 1,204]	[-0,0039; 0,0265]	
<b>PT: Akute Nierenschädigung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	103 (2,5)	1,162	1,158	0,0034	0,3078
Placebo	4.090	89 (2,2)	[0,873; 1,546]	[0,875; 1,531]	[-0,0032; 0,0101]	
<b>PT: Nephrolithiasis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	85 (2,1)	1,078	1,076	0,0015	0,6371
Placebo	4.090	79 (1,9)	[0,792; 1,467]	[0,796; 1,456]	[-0,0047; 0,0076]	
<b>PT: Hämaturie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	77 (1,9)	1,289	1,284	0,0042	0,1442
Placebo	4.090	60 (1,5)	[0,919; 1,809]	[0,920; 1,791]	[-0,0014; 0,0098]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Chronische Nierenerkrankung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	55 (1,3)	1,124	1,123	0,0015	0,5558
Placebo	4.090	49 (1,2)	[0,765; 1,653]	[0,768; 1,642]	[-0,0034; 0,0064]	
<b>PT: Nierenversagen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	54 (1,3)	1,060	1,059	0,0007	0,7695
Placebo	4.090	51 (1,2)	[0,723; 1,554]	[0,726; 1,546]	[-0,0042; 0,0057]	
<b>PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	1,127	1,125	0,0012	0,5881
Placebo	4.090	40 (1,0)	[0,737; 1,723]	[0,739; 1,714]	[-0,0032; 0,0057]	
<b>PT: Nierenzyste</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	1,219	1,217	0,0020	0,3776
Placebo	4.090	37 (0,9)	[0,790; 1,881]	[0,792; 1,869]	[-0,0024; 0,0064]	
<b>PT: Harnretention</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	43 (1,1)	1,231	1,229	0,0020	0,3659
Placebo	4.090	35 (0,9)	[0,789; 1,921]	[0,791; 1,909]	[-0,0023; 0,0063]	
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	510 (12,5)	0,994	0,994	-0,0007	0,9467
Placebo	4.090	513 (12,5)	[0,872; 1,133]	[0,887; 1,115]	[-0,0151; 0,0136]	
<b>PT: Basalzellkarzinom</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	87 (2,1)	1,063	1,061	0,0012	0,6985
Placebo	4.090	82 (2,0)	[0,784; 1,440]	[0,788; 1,429]	[-0,0050; 0,0075]	
<b>PT: Prostatakarzinom</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	45 (1,1)	0,957	0,958	-0,0005	0,9166
Placebo	4.090	47 (1,1)	[0,636; 1,440]	[0,640; 1,434]	[-0,0052; 0,0042]	
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	478 (11,7)	1,130	1,114	0,0120	0,0845
Placebo	4.090	429 (10,5)	[0,984; 1,297]	[0,986; 1,260]	[-0,0016; 0,0256]	
<b>PT: Katarakt</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	233 (5,7)	1,128	1,120	0,0061	0,2214
Placebo	4.090	208 (5,1)	[0,931; 1,366]	[0,934; 1,344]	[-0,0037; 0,0160]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	372 (9,1)	1,031	1,028	0,0025	0,6990
Placebo	4.090	362 (8,9)	[0,886; 1,199]	[0,895; 1,180]	[-0,0099; 0,0149]	
<b>PT: Schlaflosigkeit</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	124 (3,0)	1,121	1,117	0,0032	0,3905
Placebo	4.090	111 (2,7)	[0,865; 1,453]	[0,869; 1,437]	[-0,0041; 0,0105]	
<b>PT: Depression</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	113 (2,8)	1,100	1,097	0,0025	0,4915
Placebo	4.090	103 (2,5)	[0,840; 1,441]	[0,844; 1,427]	[-0,0045; 0,0095]	
<b>PT: Angst</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	86 (2,1)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	86 (2,1)	[0,740; 1,352]	[0,745; 1,343]	[-0,0063; 0,0063]	
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	321 (7,9)	0,851	0,863	-0,0125	0,0470
Placebo	4.090	372 (9,1)	[0,729; 0,995]	[0,748; 0,996]	[-0,0246; -0,0004]	
<b>PT: Anämie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	191 (4,7)	0,800	0,810	-0,0110	0,0286
Placebo	4.090	236 (5,8)	[0,658; 0,973]	[0,672; 0,974]	[-0,0207; -0,0014]	
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	275 (6,7)	1,028	1,026	0,0017	0,7561
Placebo	4.090	268 (6,6)	[0,864; 1,224]	[0,873; 1,207]	[-0,0091; 0,0126]	
<b>PT: Gutartige Prostatahyperplasie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	93 (2,3)	1,167	1,163	0,0032	0,3192
Placebo	4.090	80 (2,0)	[0,863; 1,576]	[0,866; 1,561]	[-0,0031; 0,0095]	
<b>PT: Erektionsstörung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	46 (1,1)	0,791	0,793	-0,0029	0,2776
Placebo	4.090	58 (1,4)	[0,537; 1,165]	[0,541; 1,163]	[-0,0079; 0,0020]	
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	227 (5,6)	1,097	1,092	0,0047	0,3497
Placebo	4.090	208 (5,1)	[0,904; 1,331]	[0,909; 1,311]	[-0,0051; 0,0144]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>PT: Vertigo</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	73 (1,8)	0,911	0,913	-0,0017	0,6245
Placebo	4.090	80 (2,0)	[0,662; 1,253]	[0,667; 1,248]	[-0,0077; 0,0042]	
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	181 (4,4)	1,030	1,029	0,0012	0,7870
Placebo	4.090	176 (4,3)	[0,833; 1,273]	[0,840; 1,260]	[-0,0077; 0,0101]	
<b>PT: Cholelithiasis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	61 (1,5)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	61 (1,5)	[0,701; 1,428]	[0,705; 1,420]	[-0,0053; 0,0053]	
<b>PT: Steatosis hepatis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	47 (1,1)	0,979	0,979	-0,0002	1,0000
Placebo	4.090	48 (1,2)	[0,655; 1,464]	[0,658; 1,457]	[-0,0050; 0,0045]	
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	122 (3,0)	0,874	0,878	-0,0041	0,3141
Placebo	4.090	139 (3,4)	[0,683; 1,119]	[0,691; 1,115]	[-0,0118; 0,0035]	
<b>PT: Hypothyreose</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	59 (1,4)	0,795	0,797	-0,0037	0,2208
Placebo	4.090	74 (1,8)	[0,564; 1,120]	[0,569; 1,118]	[-0,0093; 0,0018]	
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	100 (2,4)	1,360	1,352	0,0064	0,0466
Placebo	4.090	74 (1,8)	[1,005; 1,841]	[1,005; 1,818]	[0,0001; 0,0127]	
<b>PT: Jahreszeitbedingte Allergie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	42 (1,0)	1,238	1,236	0,0020	0,3598
Placebo	4.090	34 (0,8)	[0,789; 1,943]	[0,791; 1,931]	[-0,0023; 0,0063]	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten						

Tabelle 4-54 zeigt alle UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Arme mit einer absoluten Häufigkeit von mindestens n = 10 aufgetreten sind. Das Sicherheitsprofil ist ausgeglichen. Während für Icosapent-Ethyl ein signifikant höheres Risiko für 15 SOC oder PT besteht (PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]; PT: Bandscheibenprotrusion RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]; PT:

Obstipation RR [95 %-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]; PT: Aufstoßen RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]; PT: Ödem peripher RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]; SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen RR [95 %-KI]: 1,087 [1,003; 1,178]; PT: Gicht RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]; PT: Vitamin-D-Mangel RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]; PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt RR [95 %-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]; PT: Vorhofflimmern RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]; PT: Muskelzerrung RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]; PT: Hautabschürfung RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]; PT: Ausschlag RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]; PT: Dermatitis RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]; SOC: Erkrankungen des Immunsystems RR [95 %-KI]: 1,352 [1,005; 1,818]), ist das Risiko bei zehn SOC oder PT signifikant reduziert (PT: Muskelspasmen RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]; SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]; PT: Diarrhö RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]; PT: Dickdarmpolyp RR [95 %-KI]: 0,763 [0,582; 0,999]; PT: Hyperkaliämie RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]; PT: Angina pectoris instabil RR [95 %-KI]: 0,727 [0,529; 0,999]; PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]; PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]; SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems RR [95 %-KI]: 0,863 [0,748; 0,996]; PT: Anämie RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>REDUCE-IT – SUE nach SOC and PT, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	332 (8,1)	1,081	1,075	0,0056	0,3444
Placebo	4.090	309 (7,6)	[0,920; 1,270]	[0,926; 1,247]	[-0,0060; 0,0173]	
<b>PT: Pneumonie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	105 (2,6)	0,887	0,890	-0,0032	0,4153
Placebo	4.090	118 (2,9)	[0,680; 1,157]	[0,687; 1,153]	[-0,0103; 0,0039]	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	192 (4,7)	0,850	0,857	-0,0078	0,1186
Placebo	4.090	224 (5,5)	[0,698; 1,036]	[0,711; 1,034]	[-0,0174; 0,0017]	
<b>PT: Angina pectoris</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	48 (1,2)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	48 (1,2)	[0,671; 1,492]	[0,674; 1,485]	[-0,0048; 0,0048]	
<b>PT: Angina pectoris instabil</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)	0,771	0,774	-0,0029	0,2537
Placebo	4.090	53 (1,3)	[0,513; 1,159]	[0,517; 1,157]	[-0,0077; 0,0017]	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	188 (4,6)	1,146	1,140	0,0056	0,2113
Placebo	4.090	165 (4,0)	[0,926; 1,419]	[0,929; 1,398]	[-0,0032; 0,0145]	
<b>PT: Osteoarthritis</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	81 (2,0)	1,112	1,110	0,0020	0,5166
Placebo	4.090	73 (1,8)	[0,809; 1,529]	[0,812; 1,516]	[-0,0040; 0,0079]	
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	139 (3,4)	0,906	0,909	-0,0034	0,4386
Placebo	4.090	153 (3,7)	[0,717; 1,144]	[0,726; 1,138]	[-0,0115; 0,0047]	
<b>PT: Brustkorbschmerz</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	66 (1,6)	1,000	1,000	0,0000	1,0000
Placebo	4.090	66 (1,6)	[0,710; 1,409]	[0,714; 1,401]	[-0,0055; 0,0055]	
<b>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	49 (1,2)	0,942	0,943	-0,0007	0,8414
Placebo	4.090	52 (1,3)	[0,638; 1,391]	[0,641; 1,386]	[-0,0056; 0,0041]	

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	120 (2,9)	1,206	1,200	0,0049	0,1725
Placebo	4.090	100 (2,4)	[0,922; 1,578]	[0,925; 1,558]	[-0,0021; 0,0120]	
<b>PT: Akute Nierenschädigung</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	47 (1,1)	1,387	1,383	0,0032	0,1486
Placebo	4.090	34 (0,8)	[0,893; 2,154]	[0,894; 2,138]	[-0,0011; 0,0076]	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten						

In Bezug auf schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Arme mit einer absoluten Häufigkeit von mindestens n = 10 auftraten, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	Patienten mit Ereignis		Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
	N	n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>REDUCE-IT – Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE nach SOC und PT, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	210 (5,1)	1,053	1,050	0,0025	0,6128
Placebo	4.090	200 (4,9)	[0,863; 1,284]	[0,870; 1,268]	[-0,0070; 0,0120]	
<b>PT: Pneumonie</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	62 (1,5)	0,969	0,969	-0,0005	0,9285
Placebo	4.090	64 (1,6)	[0,682; 1,375]	[0,686; 1,368]	[-0,0059; 0,0049]	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten						

In Bezug auf schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Arme mit einer absoluten Häufigkeit von mindestens n = 10 auftraten, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit mindestens 10 Ereignissen in einem Arm)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis
		n (%)
<b>REDUCE-IT – UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>		
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	146 (3,6)
Placebo	4.090	160 (3,9)
<b>PT: Diarrhö</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	47 (1,1)
Placebo	4.090	76 (1,9)
<b>PT: Übelkeit</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	23 (0,6)
Placebo	4.090	18 (0,4)
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)
Placebo	4.090	39 (1,0)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	24 (0,6)
Placebo	4.090	20 (0,5)
<b>PT: Ausschlag</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	7 (0,2)
Placebo	4.090	10 (0,2)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	21 (0,5)
Placebo	4.090	22 (0,5)

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis
		n (%)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	20 (0,5)
Placebo	4.090	21 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	18 (0,4)
Placebo	4.090	20 (0,5)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	16 (0,4)
Placebo	4.090	12 (0,3)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	15 (0,4)
Placebo	4.090	11 (0,3)
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	15 (0,4)
Placebo	4.090	3 (0,1)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	12 (0,3)
Placebo	4.090	16 (0,4)
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	12 (0,3)
Placebo	4.090	10 (0,2)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Icosapent-Ethyl	4.089	5 (0,1)
Placebo	4.090	14 (0,3)
N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschte Ereignisse		
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten		

Tabelle 4-57 zeigt UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten und bei mindestens 10 Patienten in einem der Arme auftraten, nach SOC und PT. Eine Liste aller Ereignisse, die bei mindestens einem Patienten in einem der Arme auftraten, findet sich in Anhang 4-G. UE, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Arme zu einem Behandlungsabbruch führten, sind: SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Icosapent-Ethyl 146 [3,6 %], Placebo 160 [3,9 %]), PT: Diarrhö (Icosapent-Ethyl 47 [1,1 %], Placebo 76 [1,9 %]) sowie SOC: Gutartige,

bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Icosapent-Ethyl 41 [1,0 %], Placebo 39 [1,0 %]),

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	N	Pati- ten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo			
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert
<b>REDUCE-IT – UE von besonderem Interesse, Sicherheits-Population<sup>1</sup></b>						
<b>Alle UESI: Lebererkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	221 (5,4)	1,105	1,100	0,0049	0,318
Placebo	4.090	201 (4,9)	[0,909; 1,345]	[0,913; 1,325]	[-0,0047; 0,0145]	
<b>Schwerwiegende UESI: Lebererkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	16 (0,4)	1,335	1,334	0,0010	0,457
Placebo	4.090	12 (0,3)	[0,631; 2,825]	[0,632; 2,816]	[-0,0017; 0,0037]	
<b>Schwere UESI: Lebererkrankungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	18 (0,4)	1,640	1,637	0,0017	0,200
Placebo	4.090	11 (0,3)	[0,773; 3,476]	[0,774; 3,461]	[-0,0009; 0,0045]	
<b>Alle UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	127 (3,1)	1,098	1,095	0,0027	0,475
Placebo	4.090	116 (2,8)	[0,851; 1,418]	[0,855; 1,403]	[-0,0047; 0,0101]	
<b>Schwerwiegende UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	62 (1,5)	1,324	1,319	0,0037	0,150
Placebo	4.090	47 (1,1)	[0,904; 1,940]	[0,905; 1,923]	[-0,0013; 0,0088]	
<b>Schwere UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	30 (0,7)	0,968	0,968	-0,0002	1,000
Placebo	4.090	31 (0,8)	[0,585; 1,602]	[0,587; 1,596]	[-0,0041; 0,0036]	
<b>Alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	20 (0,5)	1,670	1,667	0,0020	0,162
Placebo	4.090	12 (0,3)	[0,815; 3,421]	[0,816; 3,406]	[-0,0008; 0,0049]	
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	14 (0,3)	1,402	1,400	0,0010	0,424
Placebo	4.090	10 (0,2)	[0,622; 3,159]	[0,623; 3,149]	[-0,0015; 0,0036]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
		n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>Schwere UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	8 (0,2)	1,602	1,600	0,0007	0,424
Placebo	4.090	5 (0,1)	[0,524; 4,900]	[0,524; 4,888]	[-0,0011; 0,0028]	
<b>Alle UESI: Andere Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	376 (9,2)	1,226	1,205	0,0157	0,011
Placebo	4.090	312 (7,6)	[1,048; 1,434]	[1,044; 1,392]	[0,0036; 0,0277]	
<b>Schwerwiegende UESI: Andere Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	41 (1,0)	1,371	1,367	0,0027	0,193
Placebo	4.090	30 (0,7)	[0,854; 2,200]	[0,855; 2,185]	[-0,0014; 0,0069]	
<b>Schwere UESI: Andere Blutungen</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	27 (0,7)	1,692	1,688	0,0027	0,095
Placebo	4.090	16 (0,4)	[0,911; 3,146]	[0,911; 3,128]	[-0,0005; 0,0061]	
<b>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	482 (11,8)	1,219	1,193	0,0191	0,006
Placebo	4.090	404 (9,9)	[1,060; 1,402]	[1,053; 1,352]	[0,0056; 0,0326]	
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	111 (2,7)	1,315	1,306	0,0064	0,061
Placebo	4.090	85 (2,1)	[0,988; 1,750]	[0,988; 1,727]	[-0,0003; 0,0131]	
<b>Schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	60 (1,5)	1,179	1,177	0,0022	0,392
Placebo	4.090	51 (1,2)	[0,810; 1,717]	[0,812; 1,705]	[-0,0029; 0,0073]	
<b>Alle UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	621 (15,2)	0,983	0,986	-0,0022	0,806
Placebo	4.090	630 (15,4)	[0,872; 1,109]	[0,890; 1,092]	[-0,0178; 0,0134]	
<b>Schwerwiegende UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	46 (1,1)	1,213	1,211	0,0020	0,383
Placebo	4.090	38 (0,9)	[0,788; 1,868]	[0,790; 1,857]	[-0,0025; 0,0065]	
<b>Schwere UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	36 (0,9)	1,337	1,334	0,0022	0,259
Placebo	4.090	27 (0,7)	[0,810; 2,206]	[0,811; 2,192]	[-0,0016; 0,0062]	

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
		n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	236 (5,8)	1,308	1,290	0,0130	0,008
Placebo	4.090	183 (4,5)	[1,073; 1,594]	[1,069; 1,557]	[0,0034; 0,0226]	
<b>Schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	22 (0,5)	1,101	1,100	0,0005	0,760
Placebo	4.090	20 (0,5)	[0,600; 2,020]	[0,601; 2,013]	[-0,0027; 0,0037]	
<b>Schwere UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	12 (0,3)	2,003	2,000	0,0015	0,167
Placebo	4.090	6 (0,1)	[0,751; 5,343]	[0,752; 5,325]	[-0,0006; 0,0038]	
<b>Alle UESI: positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	127 (3,1)	1,529	1,512	0,0105	0,003
Placebo	4.090	84 (2,1)	[1,156; 2,021]	[1,152; 1,985]	[0,0037; 0,0175]	
<b>Schwere UESI: positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>						
Icosapent-Ethyl	4.089	32 (0,8)	2,474	2,462	0,0046	0,004
Placebo	4.090	13 (0,3)	[1,296; 4,720]	[1,294; 4,684]	[0,0015; 0,0081]	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von besonderem Interesse						
1: Sicherheits-Population: alle randomisierten Patienten						

Tabelle 4-58 zeigt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (alle, schwerwiegend, schwer). Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit statistisch signifikant höherem Risiko in der Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe waren: Andere Blutungen (RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]), Blutungen jedweder Ursache (RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]), Vorhofflimmern/-flattern (RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]), positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte (RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]), schweres positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte (RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]). Für die übrigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Lebererkrankungen, schwere Lebererkrankungen, schwerwiegende Lebererkrankungen, gastrointestinale Blutungen, schwere gastrointestinale Blutungen, schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Blutungen in das Zentralnervensystem, schwere Blutungen in das Zentralnervensystem, schwerwiegende Blutungen in das Zentralnervensystem, schwere andere Blutungen, schwerwiegende andere Blutungen, schwere Blutungen jedweder Ursache, schwerwiegende

Blutungen jedweder Ursache, gestörte Glukosekontrolle, schwere gestörte Glukosekontrolle, schwerwiegende gestörte Glukosekontrolle, schweres Vorhofflimmern/-flattern und schwerwiegendes Vorhofflimmern/-flattern) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. 17

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1)

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von <math>\geq 24</math> Stunden erforderten</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2)

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Statin-Intensität zu Studienbeginn</b>	<b>LDL-C (nach Terzil)</b>	<b>HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)</b>	<b>TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)</b>	<b>RLP-C (nach Terzil)</b>	<b>TG ≥ 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</b>	<b>TG ≥ 200 mg/dl und TG &lt; 200 mg/dl</b>	<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>	<b>Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</b>
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥ 150 mg/dl und TG < 150 mg/dl	TG ≥ 200 mg/dl und TG < 200 mg/dl	TG ≥ Median und TG < Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden erforderten</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (3)

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Geschlechts- spezifisches höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C</b>	<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>	<b>TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C- Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen</b>	<b>hsCRP (≤ 3 mg/l und &gt; 3 mg/l) und nach Geschlecht</b>	<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) und nach Geschlecht</b>	<b>Apo B (nach Terzil)</b>	<b>Nicht-HDL- C (nach Terzil)</b>	<b>HbA1c- Wert</b>	<b>Periphere arterielle Verschluss- krankheit</b>
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechts-spezifisches höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C	TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschluss-krankheit
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden erforderten</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>									
REDUCE-IT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									

Die REDUCE-IT-Studie ist die pivotale Studie. A priori wurden Subgruppenanalysen der Studie für den primären Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ auf Basis der ITT-Population und für den wichtigen sekundären Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ für die folgenden Faktoren bei Studienbeginn geplant: Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe, geografische Region, Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn, USA und nicht-USA, kardiovaskuläre Risikogruppe, Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes bei Studienbeginn, eGFR bei Studienbeginn, Statin-Intensität zu Studienbeginn, LDL-C (nach Terzil), HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht), TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht), RLP-C (nach Terzil), TG  $\geq$  150 mg/dl und TG < 150 mg/dl, TG  $\geq$  200 mg/dl und TG < 200 mg/dl, TG  $\geq$  Median und TG < Median, höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C, geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C, TG  $\geq$  200 mg/dl mit HDL-C  $\leq$  35 mg/dl, TG-Wert  $\geq$  150 mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq$  40 mg/dl für Männer und  $\leq$  50 mg/dl für Frauen, hsCRP ( $\leq$  3 mg/l und  $>$  3 mg/l) und nach Geschlecht, hsCRP ( $\leq$  2 mg/l und  $>$  2 mg/l) und nach Geschlecht, Apo B (nach Terzil), Nicht-HDL-C (nach Terzil), HbA1c-Wert und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Für die Darstellung der erforderlichen Subgruppenergebnisse im vorliegenden Modul wurden die Subgruppenanalysen post-hoc für alle Endpunkte erweitert.

Die Anzahl an Interaktionstests und signifikanten Interaktionstests ist in Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-62: Anzahl an Interaktionstests und signifikanten Interaktionstests der Subgruppenanalysen in der REDUCE-IT-Studie

Studie	Vergleich	Anzahl der Interaktionstests	Anzahl der signifikanten Interaktionstests
REDUCE-IT	Icosapent-Ethyl vs. Placebo	Wirksamkeit: 504 Sicherheit: 1.908	Wirksamkeit: 36 Sicherheit: 70

Es sollte hier beachtet werden, dass die große Zahl an Post-hoc-Subgruppenanalysen mit Vorsicht zu interpretieren ist. Die REDUCE-IT-Studie war nicht darauf ausgelegt, signifikante Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen zu zeigen. Aufgrund der großen Zahl an Subgruppenanalysen sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 121 signifikante Interaktionstests zu erwarten, ohne tatsächlich vorzuliegen (falsch positive Tests). Die Anzahl der nach diesen Kriterien identifizierten Interaktionen liegt unter diesen Erwartungswerten. Bei der Interpretation muss die Korrelation zwischen mehreren der Endpunkte und der medizinischen Plausibilität beachtet werden. Alle Subgruppenanalysen wurden mit den Daten individueller Patienten durchgeführt. Eine Interaktion wird als quantitativ beschrieben, wenn die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen sich nur in der Effektgröße unterscheiden. Eine Interaktion wird als qualitativ eingestuft, wenn die Schätzer eine unterschiedliche Richtung des Effekts zeigen.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (1)

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	p=0,2711	p=0,4157	p=0,1196	p=0,5818	p=0,1088	<b>p=0,0199</b>	p=0,8614	p=0,9778	p=0,5241
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	p=0,9926	p=0,2756	p=0,7472	p=0,5852	p=0,7259	p=0,0873	p=0,3041	p=0,8468	p=0,4143
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0037</b>	p=0,3264	p=0,1797	p=0,3046	p=0,6444	p=0,1383	p=0,1388	p=0,5594	p=0,4092
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	p=0,0589	p=0,4404	p=0,1327	p=0,5372	p=0,4649	p=0,3780	p=0,4107	p=0,2914	p=0,7731
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	p=0,0648	p=0,3926	p=0,2738	p=0,6483	p=0,7776	p=0,4338	p=0,2453	p=0,4192	p=0,9113
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0075</b>	p=0,4277	<b>p=0,0221</b>	p=0,3814	p=0,1763	p=0,1486	p=0,7011	p=0,2867	p=0,8076
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0314</b>	p=0,6572	p=0,2099	p=0,4738	p=0,8594	p=0,5602	p=0,4973	p=0,3854	p=0,8843
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	p=0,4653	p=0,7418	p=0,6822	p=0,7632	p=0,6918	p=0,9534	p=0,5298	p=0,3513	p=0,2307
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0049</b>	p=0,6311	p=0,9791	p=0,5747	p=0,8431	p=0,2986	p=0,0794	p=0,1263	p=0,9280

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	p=0,1536	p=0,9009	p=0,6310	p=0,6615	p=0,4519	p=0,1237	p=0,1776	<b>p=0,0019</b>	p=0,9683
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von <math>\geq 24</math> Stunden erfordern</b>									
REDUCE-IT	p=0,7355	p=0,4629	p=0,8670	<b>p=0,0486</b>	p=0,4557	p=0,1132	p=0,3985	p=0,5485	p=0,2804
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	p=0,2405	p=0,9322	p=0,5272	p=0,4751	p=0,5202	p=0,9014	p=0,5600	p=0,9255	p=0,1990
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	p=0,2248	p=0,0949	p=0,3039	p=0,3366	p=0,6060	p=0,2794	p=0,4402	p=0,3664	p=0,7618
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0381</b>	p=0,2047	p=0,2695	p=0,3232	p=0,1356	p=0,2654	p=0,2687	p=0,7857	p=0,8336
<b>Alle unerwünschten Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,4593	p=0,3004	p=0,6576	p=0,5037	p=0,4966	p=0,7963	p=0,9074	p=0,7974	p=0,4213
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,2431	p=0,3980	p=0,6072	p=0,9659	p=0,3027	p=0,2996	p=0,0681	p=0,4531	p=0,8702
<b>Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,4681	p=0,4841	p=0,5677	p=0,5331	p=0,9177	p=0,7508	p=0,9288	p=0,5870	p=0,7660
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</b>									
REDUCE-IT	p=0,8685	p=0,3573	p=0,1387	p=0,0800	p=0,5429	p=0,2463	p=0,0763	p=0,5279	p=0,1779

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,5538	p=0,0587	p=0,1315	p=0,2880	p=0,4985	p=0,1615	p=0,9028	p=0,2144	p=0,5314
<b>PT: Muskelspasmen</b>									
REDUCE-IT	p=0,6824	p=0,0626	p=0,5900	p=0,8807	p=0,4397	<b>p=0,0331</b>	<b>p=0,0065</b>	<b>p=0,0024</b>	p=0,5033
<b>PT: Bandscheibenprotrusion</b>									
REDUCE-IT	p=0,9200	p=0,1746	p=0,1640	p=0,9956	p=0,1647	p=0,9781	p=0,2508	p=0,1289	p=0,8794
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>									
REDUCE-IT	p=0,3728	p=0,3214	p=0,6276	p=0,9967	p=0,1192	p=0,9544	p=0,8898	p=0,3685	p=0,9253
<b>PT: Diarrhö</b>									
REDUCE-IT	p=0,8539	<b>p=0,0185</b>	p=0,6426	p=0,1666	p=0,3569	p=0,7665	p=0,2436	<b>p=0,0187</b>	p=0,5517
<b>PT: Obstipation</b>									
REDUCE-IT	p=0,2703	p=0,5870	<b>p=0,0043</b>	p=0,3920	p=0,8385	p=0,7982	p=0,7169	p=0,0970	p=0,9550
<b>PT: Dickdarmpolyp</b>									
REDUCE-IT	p=0,8587	p=0,4884	p=0,4442	p=0,5539	p=0,1637	p=0,2345	p=0,6687	p=0,9909	p=0,8901
<b>PT: Aufstoßen</b>									
REDUCE-IT	p=0,0670	p=0,6950	p=0,9549	p=0,9934	p=0,9327	p=0,2470	p=0,1266	p=0,3687	p=0,9165
<b>PT: Ödem peripher</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0307</b>	p=0,9788	p=0,8202	p=0,3507	<b>p=0,0348</b>	p=0,5847	p=0,1252	p=0,7575	p=0,4053

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,2478	p=0,8177	p=0,3644	p=0,6914	p=0,8178	p=0,3534	p=0,6980	p=0,8366	p=0,3864
<b>PT: Gicht</b>									
REDUCE-IT	p=0,9913	p=0,7746	p=0,9142	p=0,5313	p=0,7369	<b>p=0,0217</b>	p=0,7491	p=0,4792	p=0,7014
<b>PT: Vitamin-D-Mangel</b>									
REDUCE-IT	p=0,8771	p=0,6121	p=0,1164	p=0,9953	p=0,4867	p=0,9559	p=0,1444	p=0,1934	p=0,6215
<b>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</b>									
REDUCE-IT	p=0,5379	p=0,3746	p=0,1073	p=0,2720	p=0,9984	p=0,9059	p=0,6178	p=0,9969	p=0,7365
<b>PT: Hyperkaliämie</b>									
REDUCE-IT	p=0,0920	p=0,6288	p=0,1870	p=0,9081	p=0,3422	p=0,3087	p=0,3372	p=0,6175	p=0,7089
<b>PT: Vorhofflimmern</b>									
REDUCE-IT	p=0,9234	p=0,7210	p=0,2222	p=0,5450	p=0,8895	p=0,5242	p=0,2447	p=0,1480	p=0,6313
<b>PT: Angina pectoris instabil</b>									
REDUCE-IT	p=0,6657	p=0,7465	p=0,9010	p=0,6685	p=0,3229	p=0,2243	p=0,9872	p=0,9719	p=0,0582
<b>PT: Ventrikuläre Extrasystolen</b>									
REDUCE-IT	p=0,3750	p=0,0621	p=0,9292	p=0,9907	p=0,9764	p=0,5634	p=0,1589	p=0,0591	p=0,2634
<b>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</b>									
REDUCE-IT	p=0,4644	p=0,5829	p=0,8472	p=0,6711	p=0,6028	p=0,9614	p=0,1484	p=0,8579	p=0,5345

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>									
REDUCE-IT	p=0,8689	p=0,2571	p=0,5063	p=0,4248	p=0,7604	p=0,6782	p=0,2322	p=0,4657	p=0,3675
<b>PT: Muskelzerrung</b>									
REDUCE-IT	p=0,2331	p=0,3352	p=0,2849	p=1,0000	p=0,7840	p=0,6907	p=0,1918	p=0,6703	p=0,4290
<b>PT: Hautabschürfung</b>									
REDUCE-IT	p=0,1973	p=0,3131	p=0,8964	p=1,0000	p=0,1369	p=0,8391	p=0,2316	p=0,1707	p=0,5314
<b>PT: Ausschlag</b>									
REDUCE-IT	p=0,7905	p=0,4094	p=0,2768	p=0,7061	p=0,7906	p=0,3181	p=0,6518	p=0,8346	p=0,3888
<b>PT: Dermatitis</b>									
REDUCE-IT	p=0,4395	p=0,6567	p=0,1411	p=0,8653	p=0,8973	p=0,5250	p=0,3971	p=0,7255	p=0,3886
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,3680	p=0,0823	p=0,1024	p=0,8995	p=0,7134	p=0,8481	p=0,3773	p=0,5013	p=0,6833
<b>PT: Anämie</b>									
REDUCE-IT	p=0,9564	p=0,2137	p=0,0752	p=0,9509	p=0,2974	p=0,4195	p=0,1663	p=0,1170	p=0,2212
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,8102	p=0,5423	p=0,4975	p=0,5467	p=0,2542	p=0,3076	p=0,3321	p=0,3856	p=0,2682
<b>Alle UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,4702	p=0,4613	p=0,6669	p=0,9908	<b>p=0,0277</b>	p=0,5947	p=0,6240	p=0,5481	p=0,1515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9556	p=0,6682	p=0,9704	p=0,9729	p=0,9766	p=0,2483	p=0,1705	p=0,8225	p=0,6483
<b>Schwere UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,5963	p=0,6346	p=0,6003	p=0,8919	p=0,9989	p=0,9030	p=0,6278	p=0,7272	p=0,3389
<b>Alle UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,5424	p=0,5640	p=0,1789	p=0,6657	p=0,3237	p=0,8878	p=0,9166	p=0,6322	p=0,5426
<b>Schwerwiegende UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,2248	p=0,5394	p=0,2688	p=0,7331	p=0,1361	p=0,3495	p=0,5573	p=0,7369	p=0,4266
<b>Schwere UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,7719	p=0,4813	p=0,4864	p=0,9994	p=0,4183	p=0,9997	p=0,2298	p=0,9338	p=0,7181
<b>Alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,6576	p=0,3752	p=0,9695	p=0,9985	p=0,2708	p=0,9107	p=0,4853	p=0,8427	p=0,4481
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,5221	p=0,7330	p=0,9724	p=0,9987	p=0,3652	p=0,6824	p=0,3579	p=0,6343	p=0,5012
<b>Schwere UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,5446	p=0,9699	p=0,9687	p=0,9997	p=0,7175	p=0,5425	p=0,9671	p=0,7523	p=0,5459
<b>Alle UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,0640	p=0,7356	p=0,4332	p=0,0884	p=0,3965	p=0,5686	p=0,4219	p=0,8681	p=0,4920

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Schwerwiegende UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1220	p=0,5190	p=0,6949	p=0,7490	p=0,6881	p=0,2756	p=0,9462	p=0,4678	p=0,6129
<b>Schwere UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,2521	p=0,7485	p=0,3029	p=0,9903	p=0,9716	p=0,5886	p=0,6994	p=0,8319	p=0,6142
<b>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,1313	p=0,8916	p=0,4635	p=0,1638	p=0,5771	p=0,7032	p=0,6564	p=0,8231	p=0,4447
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,0812	p=0,9723	p=0,7211	p=0,4064	p=0,1780	p=0,1076	p=0,9596	p=0,7547	p=0,6631
<b>Schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,5037	p=0,6962	p=0,5506	p=0,9927	p=0,2019	p=0,7075	p=0,3658	p=0,9482	p=0,1397
<b>Alle UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,5576	p=0,4599	p=0,4139	p=0,7545	p=0,6106	p=0,1611	p=0,8562	p=0,6042	p=0,6003
<b>Schwerwiegende UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,1478	p=0,5471	p=0,7838	p=0,8711	p=0,8901	p=0,9017	p=0,8280	p=0,2034	p=0,0955
<b>Schwere UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,6753	p=0,5961	p=0,1253	p=0,5960	p=0,9674	p=0,4795	p=0,5611	p=0,7366	p=0,7323
<b>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,8860	p=0,5184	p=0,7699	p=0,5753	p=0,9309	p=0,2749	p=0,0519	p=0,1906	p=0,7188

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnische Gruppe	Geografische Region	Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn	USA und nicht-USA	Kardiovaskuläre Risikogruppe	Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn	eGFR zu Studienbeginn
<b>Schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,1104	p=0,5451	p=0,9493	p=0,0988	p=0,9716	p=0,0852	p=0,1249	p=0,5684	p=0,5526
<b>Schwere UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,1757	p=0,6197	p=0,9759	p=0,8272	p=0,9704	p=0,9600	p=0,3049	p=0,4655	p=0,9997
<b>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	p=0,4805	p=0,9231	p=0,5146	p=0,2654	p=0,1016	p=0,1326	p=0,3274	p=0,7269	p=0,9355
<b>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	p=0,5302	p=0,7718	p=0,8523	p=0,9979	p=0,0646	p=0,8859	p=0,3556	p=0,9779	p=0,6921
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate“; k.A.: keine Angabe; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (2)

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0017</b>	p=0,1501	p=0,7368 Männer: p=0,9918 Frauen: p=0,1611	p=0,5805 Männer: p=0,0987 Frauen: p=0,7659	p=0,4653	p=0,5295	p=0,3222	p=0,4663	p=0,3128
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0013</b>	p=0,3127	p=0,4977 Männer: p=0,8198 Frauen: p=0,3227	p=0,0747 Männer: <b>p=0,0498</b> Frauen: p=0,2537	p=0,4160	p=0,2335	p=0,1162	p=0,1234	p=0,2308
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	p=0,1186	p=0,6155	p=0,1686 Männer: p=0,1417 Frauen: p=0,2723	p=0,3311 Männer: p=0,4887 Frauen: p=0,2965	p=0,6349	p=0,8292	p=0,4500	p=0,2243	p=0,2178
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	p=0,1024	p=0,9688	p=0,6277	p=0,4693	p=0,6957	p=0,6814	p=0,6183	p=0,9411	p=0,9682

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,1712 Frauen: p=0,3450	Männer: p=0,6103 Frauen: p=0,4860					
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0149</b>	p=0,6245	p=0,7411 Männer: p=0,2600 Frauen: p=0,3261	p=0,2420 Männer: p=0,3280 Frauen: p=0,6777	p=0,8552	p=0,2328	p=0,5424	p=0,9151	p=0,9188
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	p=0,0933	p=0,7699	p=0,6248 Männer: p=0,3129 Frauen: p=0,1788	p=0,7846 Männer: p=0,5583 Frauen: p=0,8897	p=0,5863	p=0,9292	p=0,8793	p=0,7088	p=0,9826
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	p=0,2955	p=0,9703	p=0,4612 Männer: p=0,2629 Frauen: p=0,6570	p=0,2930 Männer: p=0,2428 Frauen: p=0,5110	p=0,2537	p=0,7024	p=0,4597	p=0,1423	p=0,3204
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	p=0,8804	p=0,4574	p=0,7588	p=0,8777	p=0,8057	p=0,3491	p=0,7397	p=0,8014	p=0,8310

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,4787 Frauen: p=0,9615	Männer: p=0,9545 Frauen: p=0,8898					
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	p=0,1179	p=0,7183	p=0,1300 Männer: p=0,6195 Frauen: p=0,4882	p=0,0749 Männer: p=0,1541 Frauen: p=0,4852	p=0,1602	p=0,8887	p=0,1537	<b>p=0,0330</b>	<b>p=0,0239</b>
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	p=0,9435	p=0,1118	p=0,9370 Männer: p=0,9572 Frauen: p=0,7302	p=0,0717 Männer: <b>p=0,0410</b> Frauen: p=0,3824	p=0,0780	p=0,5897	p=0,0714	<b>p=0,0465</b>	p=0,3318
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden erforderten</b>									
REDUCE-IT	p=0,8115	p=0,4589	p=0,8861 Männer: p=0,9461 Frauen: p=0,7167	p=0,5964 Männer: p=0,3484 Frauen: p=0,3211	p=0,8326	p=0,5953	p=0,5525	p=0,4072	p=0,3466
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	p=0,6856	p=0,3385	p=0,6714	p=0,4038	p=0,8540	p=0,7122	p=0,1221	p=0,4165	p=0,3750

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,4629 Frauen: p=0,6780	Männer: p=0,3743 Frauen: p=0,6526					
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	p=0,2624	p=0,1426	p=0,5486 Männer: p=0,6570 Frauen: p=0,5416	<b>p=0,0003</b> Männer: <b>p=0,0017</b> Frauen: p=0,1776	<b>p=0,0014</b>	p=0,1237	p=0,2645	<b>p=0,0049</b>	<b>p=0,0057</b>
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	p=0,2016	p=0,1523	p=0,3894 Männer: p=0,2694 Frauen: p=0,3772	p=0,1473 Männer: p=0,2704 Frauen: p=0,3819	p=0,3813	p=0,9413	<b>p=0,0432</b>	p=0,8120	p=0,7322
<b>Alle unerwünschten Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,7108	p=0,8720	p=0,7576 Männer: p=0,0560 Frauen: p=0,3287	p=0,8955 Männer: p=0,6859 Frauen: p=0,7149	p=0,6966	p=0,9364	p=0,9739	p=0,7887	p=0,9938

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,2451	p=0,4861	p=0,2700 Männer: p=0,9503 Frauen: p=0,1092	p=0,6337 Männer: p=0,5187 Frauen: p=0,0779	p=0,6754	<b>p=0,0487</b>	p=0,9625	p=0,9025	p=0,8897
<b>Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	p=0,7213	p=0,0791	p=0,2090 Männer: p=0,5062 Frauen: p=0,9593	p=0,8744 Männer: p=0,6742 Frauen: p=0,3632	p=0,8189	p=0,4689	p=0,7479	p=0,6966	p=0,7050
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</b>									
REDUCE-IT	p=0,8064	p=0,7178	p=0,7121 Männer: p=0,2826 Frauen: p=0,6332	p=0,3243 Männer: p=0,7484 Frauen: p=0,1178	p=0,3655	p=0,8242	p=0,1942	p=0,2577	p=0,6522

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,1554	p=0,6308	p=0,3882 Männer: p=0,5817 Frauen: p=0,1308	p=0,2619 Männer: p=0,3029 Frauen: p=0,8520	p=0,2893	p=0,7331	p=0,4893	p=0,2365	p=0,5032
<b>PT: Muskelspasmen</b>									
REDUCE-IT	p=0,6686	p=0,5561	p=0,6765 Männer: p=0,9722 Frauen: p=0,9264	p=0,6872 Männer: p=0,8475 Frauen: p=0,9912	p=0,5268	p=0,9004	p=0,6425	p=0,9832	p=0,7253
<b>PT: Bandscheibenprotrusion</b>									
REDUCE-IT	p=0,6382	p=0,4066	p=0,9905 Männer: p=0,2876 Frauen: p=0,3465	p=0,2231 Männer: p=0,2967 Frauen: p=0,4172	p=0,5470	p=0,6741	p=0,2939	p=0,4035	p=0,3046
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>									
REDUCE-IT	p=0,1306	p=0,1876	p=0,4804 Männer: p=0,7872 Frauen: p=0,3415	p=0,4839 Männer: p=0,9144 Frauen: p=0,6780	p=0,9310	p=0,4550	p=0,8824	p=0,8221	p=0,8052

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin- Intensität zu Stu- dienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Diarrhö</b>									
REDUCE-IT	p=0,0768	p=0,8068	p=0,5160 Männer: p=0,4860 Frauen: p=0,2518	p=0,8431 Männer: p=0,6030 Frauen: p=0,6128	p=0,8870	p=0,9549	p=0,9575	p=0,7059	p=0,8218
<b>PT: Obstipation</b>									
REDUCE-IT	p=0,7772	p=0,6471	p=0,6833 Männer: p=0,8191 Frauen: p=0,3943	p=0,3418 Männer: p=0,6640 Frauen: p=0,6233	p=0,4984	p=0,4551	p=0,4162	p=0,2132	p=0,8306
<b>PT: Dickdarmpolyp</b>									
REDUCE-IT	p=0,9070	<b>p=0,0119</b>	p=0,7827 Männer: p=0,7694 Frauen: p=0,4879	p=0,7026 Männer: p=0,3880 Frauen: p=0,4001	p=0,6194	p=0,8870	p=0,7716	p=0,9004	p=0,3214
<b>PT: Aufstoßen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9559	p=0,5075	p=0,4257 Männer: p=0,8521 Frauen: p=0,0542	p=0,1040 Männer: p=0,5271 Frauen: p=0,1694	p=0,3941	p=0,6226	p=0,8509	p=0,6110	p=0,9242

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin- Intensität zu Stu- dienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Ödem peripher</b>									
REDUCE-IT	p=0,6836	p=0,9004	p=0,7494 Männer: p=0,3700 Frauen: p=0,1662	p=0,3505 Männer: p=0,1592 Frauen: p=0,8951	p=0,1898	p=0,0700	p=0,3119	p=0,2336	p=0,3788
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1817	p=0,5231	p=0,3368 Männer: p=0,4503 Frauen: p=0,0915	p=0,6318 Männer: p=0,4416 Frauen: p=0,5275	p=0,4372	<b>p=0,0186</b>	p=0,6983	p=0,7187	p=0,1016
<b>PT: Gicht</b>									
REDUCE-IT	p=0,8644	p=0,8009	p=0,9036 Männer: p=0,8688 Frauen: p=0,5110	p=0,7885 Männer: p=0,4625 Frauen: p=0,3222	p=0,2136	p=0,5009	p=0,8680	p=0,3691	p=0,8441
<b>PT: Vitamin-D-Mangel</b>									
REDUCE-IT	p=0,6087	p=0,3610	<b>p=0,0349</b> Männer: p=0,0813 Frauen: p=0,3179	p=0,6858 Männer: p=0,9367 Frauen: p=0,7744	p=0,6341	p=0,5175	p=0,4659	p=0,8309	p=0,0777

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin- Intensität zu Stu- dienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</b>									
REDUCE-IT	p=0,5973	<b>p=0,0217</b>	p=0,1590 Männer: <b>p=0,0338</b> Frauen: p=0,7863	p=0,4217 Männer: p=0,2012 Frauen: p=0,7863	p=0,7320	p=0,3422	p=0,1680	p=0,3980	p=0,8253
<b>PT: Hyperkaliämie</b>									
REDUCE-IT	p=0,7001	p=0,5504	p=0,2540 Männer: p=0,8424 Frauen: p=0,9988	p=0,0640 Männer: p=0,0748 Frauen: p=0,9649	p=0,1335	p=0,6775	p=0,9866	p=0,5692	p=0,1677
<b>PT: Vorhofflimmern</b>									
REDUCE-IT	p=0,2695	p=0,3321	p=0,8483 Männer: p=0,3708 Frauen: p=0,9174	p=0,5770 Männer: p=0,3306 Frauen: p=0,6390	p=0,1639	p=0,2421	p=0,2443	p=0,1799	p=0,7912
<b>PT: Angina pectoris instabil</b>									
REDUCE-IT	p=0,6524	p=0,9160	p=0,3282 Männer: p=0,7809 Frauen: <b>p=0,0398</b>	p=0,7887 Männer: p=0,7558 Frauen: p=0,3115	p=0,5022	p=0,3942	p=0,8023	p=0,7350	p=0,7068

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Ventrikuläre Extrasystolen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1208	p=0,8863	p=0,0611 Männer: p=0,0802 Frauen: p=0,9977	p=0,2036 Männer: p=0,2632 Frauen: p=0,9978	p=0,1717	p=0,8799	p=0,1793	<b>p=0,0308</b>	p=0,6924
<b>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</b>									
REDUCE-IT	p=0,5023	<b>p=0,0082</b>	p=0,2785 Männer: p=0,7240 Frauen: p=0,1329	p=0,7336 Männer: p=0,4441 Frauen: p=0,7571	p=0,5478	p=0,7778	p=0,4560	p=0,7260	p=0,9915
<b>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>									
REDUCE-IT	<b>p=0,0379</b>	p=0,4768	p=0,2891 Männer: p=0,2741 Frauen: p=0,9968	<b>p=0,0279</b> Männer: p=0,0775 Frauen: p=0,5462	p=0,1096	p=0,1987	p=0,1087	p=0,8251	p=0,7595
<b>PT: Muskelzerrung</b>									
REDUCE-IT	p=0,2441	p=0,4480	p=0,1783 Männer: p=0,2014 Frauen: p=0,7516	p=0,2829 Männer: p=0,6128 Frauen: p=0,0837	p=0,4511	p=0,5903	p=0,3384	p=0,5691	p=0,2722

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin- Intensität zu Stu- dienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Hautabschürfung</b>									
REDUCE-IT	p=0,8713	<b>p=0,0395</b>	p=0,1560 Männer: p=0,7589 Frauen: p=0,1118	<b>p=0,0366</b> Männer: p=0,4277 Frauen: <b>p=0,0439</b>	<b>p=0,0228</b>	p=0,8021	<b>p=0,0381</b>	<b>p=0,0162</b>	p=0,1160
<b>PT: Ausschlag</b>									
REDUCE-IT	p=0,2306	p=0,5285	p=0,9914 Männer: p=0,7069 Frauen: p=0,2338	p=0,3305 Männer: p=0,2639 Frauen: p=0,9248	p=0,5888	p=0,1429	p=0,4651	p=0,3512	p=0,2918
<b>PT: Dermatitis</b>									
REDUCE-IT	p=0,5772	p=0,9186	p=0,8859 Männer: p=0,9255 Frauen: p=0,3764	p=0,6126 Männer: p=0,9818 Frauen: p=0,8156	p=0,9027	p=0,7902	p=0,4709	p=0,7527	p=0,9464
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,3026	p=0,5772	p=0,1056 Männer: p=0,3340 Frauen: p=0,3929	p=0,8426 Männer: p=0,5602 Frauen: p=0,4106	p=0,3401	p=0,4205	p=0,6645	p=0,8884	<b>p=0,0166</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin- Intensität zu Stu- dienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>PT: Anämie</b>									
REDUCE-IT	p=0,1594	p=0,6280	p=0,6266 Männer: p=0,6047 Frauen: p=0,3213	p=0,2786 Männer: p=0,0825 Frauen: p=0,7134	p=0,0502	p=0,5526	p=0,3743	p=0,3428	p=0,3037
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>									
REDUCE-IT	p=0,0912	p=0,4973	p=0,6704 Männer: p=0,9161 Frauen: p=0,4250	p=0,2766 Männer: p=0,8689 Frauen: p=0,1577	p=0,0770	p=0,1024	p=0,4769	p=0,1446	p=0,2662
<b>Alle UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1598	p=0,1142	p=0,4684 Männer: p=0,6732 Frauen: p=0,3912	p=0,2522 Männer: p=0,4066 Frauen: p=0,5521	p=0,2009	p=0,8347	p=0,6190	p=0,2435	p=0,7567
<b>Schwerwiegende UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9985	p=0,0783	p=0,9208 Männer: p=0,4801	p=0,6093 Männer: p=0,6749	p=0,2882	p=0,9708	p=0,4749	p=0,5651	p=0,9980

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Frauen: p=0,9935	Frauen: p=0,9988					
<b>Schwere UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9329	p=0,2272	p=0,8924 Männer: p=0,9786 Frauen: p=0,8184	p=0,6114 Männer: p=0,6679 Frauen: p=0,9557	p=0,1897	p=0,9525	p=0,5263	p=0,5257	p=0,3818
<b>Alle UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9105	p=0,5335	p=0,5282 Männer: p=0,3746 Frauen: p=0,7220	p=0,2435 Männer: p=0,4926 Frauen: <b>p=0,0184</b>	p=0,2786	p=0,2218	p=0,9750	p=0,8877	p=0,3908
<b>Schwerwiegende UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1803	p=0,7039	p=0,6215 Männer: p=0,5228 Frauen: p=0,8482	p=0,1119 Männer: p=0,4215 Frauen: p=0,1957	p=0,3351	p=0,6955	p=0,3465	p=0,1962	p=0,6039
<b>Schwere UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,1181	p=0,8439	p=0,3889	p=0,0925	p=0,2667	p=0,9386	p=0,2429	p=0,3870	p=0,2649

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,4257 Frauen: p=0,9307	Männer: p=0,3992 Frauen: p=0,1908					
<b>Alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,9975	p=0,9745	p=0,0917 Männer: <b>p=0,0343</b> Frauen: p=0,9981	p=0,3809 Männer: p=0,1669 Frauen: p=0,9991	p=0,1899	p=0,9717	p=0,5447	p=0,7982	p=0,0797
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,8655	p=0,8845	p=0,0630 Männer: <b>p=0,0383</b> Frauen: p=0,9994	p=0,4478 Männer: p=0,2974 Frauen: p=0,9994	p=0,1867	p=0,9991	p=0,6437	p=0,4955	p=0,0625
<b>Schwere UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	p=0,9197	p=0,9619	p=0,9561 Männer: p=0,7580 Frauen: p=0,9990	p=0,8293 Männer: p=0,5951 Frauen: p=0,9996	p=0,8226	p=0,9701	p=0,8276	p=0,4399	p=0,9743
<b>Alle UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,6401	p=0,8844	p=0,8170	p=0,9569	p=0,7848	<b>p=0,0355</b>	p=0,7435	p=0,9000	p=0,7191

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie Terzil nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,8620 Frauen: p=0,9005	Männer: p=0,5317 Frauen: p=0,9206					
<b>Schwerwiegende UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,4489	p=0,2767	p=0,6739 Männer: p=0,7283 Frauen: p=0,2199	p=0,4866 Männer: p=0,9682 Frauen: p=0,7812	p=0,8041	p=0,2508	p=0,9367	p=0,6390	p=0,5478
<b>Schwere UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	p=0,9452	p=0,4801	p=0,5022 Männer: p=0,7721 Frauen: p=0,9874	p=0,2016 Männer: p=0,3041 Frauen: p=0,9414	p=0,1358	p=0,1378	p=0,1506	p=0,0945	p=0,0887
<b>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,7283	p=0,7207	p=0,7303 Männer: p=0,7532 Frauen: p=0,8061	p=0,5942 Männer: p=0,6475 Frauen: p=0,2691	p=0,8326	p=0,0960	p=0,7413	p=0,9822	p=0,8557

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,1346	p=0,7497	p=0,7257 Männer: p=0,5043 Frauen: p=0,2786	p=0,0947 Männer: p=0,4417 Frauen: p=0,2971	p=0,3537	p=0,6309	p=0,3201	p=0,3137	p=0,8648
<b>Schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	p=0,2895	p=0,6041	p=0,0826 Männer: p=0,0908 Frauen: p=0,6084	p=0,1317 Männer: p=0,3096 Frauen: p=0,1644	p=0,2365	p=0,5929	p=0,0676	p=0,0670	<b>p=0,0201</b>
<b>Alle UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,8883	p=0,8121	p=0,9906 Männer: p=0,9852 Frauen: p=0,4950	p=0,4437 Männer: p=0,4256 Frauen: p=0,6221	p=0,9642	<b>p=0,0295</b>	p=0,4521	p=0,4754	p=0,3373
<b>Schwerwiegende UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,6736	p=0,9289	p=0,9784 Männer: p=0,8047	p=0,0567 Männer: <b>p=0,0251</b>	p=0,1382	p=0,9683	p=0,0836	p=0,1189	p=0,5898

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Frauen: p=0,8132	Frauen: p=0,3135					
<b>Schwere UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	p=0,3850	p=0,4056	p=0,5340 Männer: p=0,5297 Frauen: p=0,5494	<b>p=0,0160</b> Männer: p=0,0617 Frauen: p=0,3302	<b>p=0,0325</b>	p=0,9709	<b>p=0,0020</b>	<b>p=0,0126</b>	p=0,3763
<b>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,2530	p=0,1781	p=0,6004 Männer: p=0,5088 Frauen: p=0,7380	p=0,6441 Männer: p=0,2353 Frauen: p=0,6006	p=0,1678	p=0,2752	p=0,2929	p=0,2060	p=0,5183
<b>Schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,7094	<b>p=0,0187</b>	p=0,4661 Männer: p=0,2886 Frauen: p=0,8502	p=0,1441 Männer: p=0,3170 Frauen: p=0,2163	p=0,9469	p=0,9690	p=0,2117	p=0,8822	p=0,1327
<b>Schwere UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	p=0,7775	p=0,9972	p=0,9022	p=0,8859	p=0,9354	p=0,4531	p=0,5055	p=0,3310	p=0,9726

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Statin-Intensität zu Studienbeginn	LDL-C (nach Terzil)	HDL-C (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	TG (nach Terzil sowie nach Geschlecht)	RLP-C (nach Terzil)	TG ≥150 mg/dl und TG <150 mg/dl	TG ≥200 mg/dl und TG <200 mg/dl	TG ≥ Median und TG <Median	Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C
			Männer: p=0,7203 Frauen: p=0,9981	Männer: p=0,9718 Frauen: p=1,0000					
<b>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	p=0,8373	p=0,8121	p=0,9175 Männer: p=0,8207 Frauen: p=0,7007	p=0,6784 Männer: p=0,7860 Frauen: p=0,0595	p=0,4569	p=0,8632	p=0,7326	p=0,6935	p=0,8305
<b>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	p=0,9986	p=0,9828	p=0,1522 Männer: p=0,6692 Frauen: p=0,8381	p=0,4598 Männer: p=0,4048 Frauen: p=0,8804	p=0,9000	p=0,9759	p=0,1021	p=0,2729	p=0,5606
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; k.A.: keine Angabe; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TG: Triglycerid; PT: bevorzugter Begriff; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; SOC: Systemorgan-klasse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für REDUCE-IT und Subgruppen (3)

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Gesamtmortalität</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,3297 Frauen: p=0,6981	p=0,3691	p=0,8583	Männer: p=0,5165 Frauen: p=0,4839 Frauen: p=0,9496	Männer: p=0,3784 Frauen: p=0,7764 Frauen: p=0,3329	p=0,3282	p=0,4480	p=0,5753	p=0,6579
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2519 Frauen: p=0,8008	p=0,1918	p=0,9185	Männer: p=0,5750 Frauen: p=0,4653 Frauen: p=0,7574	Männer: p=0,3416 Frauen: p=0,5710 Frauen: p=0,5829	p=0,6131	p=0,6154	p=0,5776	p=0,9763
<b>Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1932 Frauen: p=0,6864	<b>p=0,0408</b>	p=0,0506	Männer: p=0,7197 Frauen: p=0,7233 Frauen: p=0,9229	Männer: p=0,0716 Frauen: p=0,3244 Frauen: p=0,0851	p=0,8785	p=0,6001	p=0,2089	p=0,5811

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7086 Frauen: p=0,3008	p=0,4958	<b>p=0,0389</b>	Männer: p=0,9503 Frauen: p=0,9824 Frauen: p=0,8966	Männer: p=0,9734 Frauen: p=0,5709 Frauen: p=0,3701	p=0,4662	p=0,6594	<b>p=0,0202</b>	p=0,2945
<b>Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,9654 Frauen: p=0,5636	p=0,6845	p=0,1383	Männer: p=0,7813 Frauen: p=0,9847 Frauen: p=0,7588	Männer: p=0,8495 Frauen: p=0,6286 Frauen: p=0,2804	p=0,4235	p=0,7575	p=0,0831	p=0,4909
<b>Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7058 Frauen: p=0,6309	p=0,5020	<b>p=0,0403</b>	Männer: p=0,8634 Frauen: p=0,9067 Frauen: p=0,9440	Männer: p=0,8708 Frauen: p=0,5501 Frauen: p=0,2257	p=0,2762	p=0,5871	<b>p=0,0132</b>	p=0,4996
<b>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,4379	p=0,1232	p=0,1043	p=0,9744	p=0,5264	p=0,3279	p=0,8961	p=0,0568	p=0,5696

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG $\geq 200$ mg/dl mit HDL-C $\leq 35$ mg/dl	TG-Wert $\geq 150$ mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq 40$ mg/dl für Männer und $\leq 50$ mg/dl für Frauen	hsCRP ( $\leq 3$ mg/l und $> 3$ mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP ( $\leq 2$ mg/l und $> 2$ mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,7658			Männer: p=0,6035 Frauen: p=0,2779	Männer: p=0,2038 Frauen: p=0,2326				
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,4261 Frauen: p=0,6569	p=0,3649	p=0,1527	p=0,9761 Männer: p=0,8626 Frauen: p=0,8060	p=0,6361 Männer: p=0,7088 Frauen: p=0,7303	p=0,9985	p=0,8945	<b>p=0,0469</b>	p=0,3038
<b>Koronarrevaskularisation</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,0770 Frauen: p=0,3068	<b>p=0,0185</b>	p=0,6922	p=0,2070 Männer: p=0,3468 Frauen: p=0,3384	<b>p=0,0328</b> Männer: p=0,1622 Frauen: p=0,0622	p=0,6373	p=0,9691	p=0,7849	p=0,8379
<b>Instabile Angina</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2460 Frauen: p=0,8821	p=0,4233	p=0,6322	p=0,3738 Männer: p=0,2561 Frauen: p=0,8888	<b>p=0,0154</b> Männer: <b>p=0,0414</b> Frauen: p=0,2061	p=0,8284	p=0,6821	p=0,1072	p=0,6514

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden erforderten</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2916  Frauen: p=0,2114	p=0,7275	p=0,6485	Männer: p=0,8995 p=0,8782  Frauen: p=0,7833	Männer: p=0,8323 p=0,9978  Frauen: p=0,4685	p=0,4878	p=0,4331	p=0,5229	<b>p=0,0204</b>
<b>Herzstillstand</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6626  Frauen: p=0,8227	p=0,2976	p=0,3482	Männer: p=0,2505 p=0,4717  Frauen: p=0,2665	Männer: p=0,1643 p=0,4494  Frauen: p=0,9888	p=0,8552	p=0,8109	p=0,5318	p=0,2227
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1113  Frauen: p=0,2166	p=0,9076	p=0,5183	Männer: p=0,5033 p=0,5799  Frauen: p=0,0614	Männer: p=0,1912 p=0,7154  Frauen: <b>p=0,0018</b>	p=0,1278	p=0,2762	p=0,3535	p=0,4386
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7989	<b>p=0,0319</b>	p=0,1271	p=0,5037	p=0,2829	p=0,1238	p=0,7250	p=0,6678	p=0,3062

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,9044			Männer: p=0,6959 Frauen: p=0,0800	Männer: p=0,6277 Frauen: <b>p=0,0023</b>				
<b>Alle unerwünschten Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8953 Frauen: p=0,3853	p=0,8414	p=0,5258	p=0,3689 Männer: p=0,6791 Frauen: p=0,1979	p=0,3191 Männer: p=0,5956 Frauen: p=0,1747	p=0,6309	p=0,3682	p=0,3414	p=0,0935
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6488 Frauen: p=0,2054	p=0,7264	p=0,1316	p=0,5426 Männer: p=0,7277 Frauen: p=0,4718	p=0,9388 Männer: p=0,8750 Frauen: p=0,6052	<b>p=0,0195</b>	p=0,6311	p=0,4842	p=0,5631
<b>Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5925 Frauen: p=0,0835	p=0,3589	<b>p=0,0325</b>	p=0,6217 Männer: p=0,9564	p=0,4122 Männer: p=0,5335	p=0,0551	p=0,7874	p=0,5355	p=0,0768

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
				Frauen: p=0,3413	Frauen: p=0,4625				
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1755 Frauen: p=0,2715	p=0,5690	p=0,1629	p=0,0846 Männer: p=0,4081 Frauen: p=0,1267	p=0,0801 Männer: p=0,8432 Frauen: <b>p=0,0109</b>	p=0,7477	p=0,6838	p=0,2503	<b>p=0,0360</b>
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5929 Frauen: p=0,6422	p=0,0823	p=0,8253	p=0,2782 Männer: p=0,4959 Frauen: p=0,6004	p=0,8926 Männer: p=0,6733 Frauen: p=0,9809	p=0,9156	p=0,7266	p=0,4575	p=0,4131
<b>PT: Muskelspasmen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8378 Frauen: p=0,5096	p=0,5733	p=0,7750	p=0,1542 Männer: p=0,2146 Frauen: p=0,9390	<b>p=0,0382</b> Männer: <b>p=0,0242</b> Frauen: p=0,8993	p=0,5031	p=0,7801	<b>p=0,0210</b>	p=0,5328

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG $\geq 200$ mg/dl mit HDL-C $\leq 35$ mg/dl	TG-Wert $\geq 150$ mg/dl mit HDL-C-Wert $\leq 40$ mg/dl für Männer und $\leq 50$ mg/dl für Frauen	hsCRP ( $\leq 3$ mg/l und $> 3$ mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP ( $\leq 2$ mg/l und $> 2$ mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PT: Bandscheibenprotrusion</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2889 Frauen: p=0,4574	p=0,9809	p=0,0705	Männer: p=0,2799 Frauen: p=0,7433 Frauen: p=0,2880	Männer: p=0,0678 Frauen: p=0,2074 Frauen: p=0,3601	p=0,7301	p=0,7832	p=0,3366	p=0,3277
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8924 Frauen: p=0,5625	p=0,9230	<b>p=0,0331</b>	Männer: p=0,6243 Frauen: p=0,9827 Frauen: p=0,5799	Männer: p=0,8448 Frauen: p=0,2977 Frauen: p=0,3784	p=0,4467	p=0,6866	p=0,7887	p=0,7514
<b>PT: Diarrhö</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5387 Frauen: p=0,6700	p=0,2113	p=0,3438	Männer: p=0,2052 Frauen: p=0,3912 Frauen: p=0,7166	Männer: p=0,7286 Frauen: p=0,6719 Frauen: p=0,5089	p=0,7175	p=0,9562	p=0,1418	p=0,3718
<b>PT: Obstipation</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6841	p=0,7236	p=0,7779	p=0,2917	p=0,5542	p=0,9508	p=0,9452	p=0,8071	p=0,7487

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,4295			Männer: p=0,5281 Frauen: p=0,3320	Männer: p=0,6121 Frauen: p=0,8736				
<b>PT: Dickdarmpolyp</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,4990 Frauen: p=0,8832	p=0,9685	p=0,5098	p=0,2526 Männer: p=0,2171 Frauen: p=0,7617	p=0,1569 Männer: p=0,1684 Frauen: p=0,5337	p=0,9953	p=0,6339	p=0,6393	p=0,3356
<b>PT: Aufstoßen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7052 Frauen: p=0,1806	p=0,4435	p=0,5687	p=0,6389 Männer: p=0,2923 Frauen: p=0,6465	p=0,3157 Männer: p=0,4739 Frauen: p=0,4429	p=0,5141	p=0,2109	p=0,6581	p=0,9321
<b>PT: Ödem peripher</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2803 Frauen: p=0,8362	p=0,4348	p=0,8589	p=0,1581 Männer: p=0,3591 Frauen: p=0,2857	p=0,4618 Männer: p=0,3507 Frauen: p=0,9186	p=0,7377	p=0,9966	p=0,7890	p=0,3054

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,0896 Frauen: p=0,9582	p=0,1934	p=0,6075	p=0,4428 Männer: p=0,4684 Frauen: p=0,6787	p=0,6356 Männer: p=0,4052 Frauen: p=0,7438	p=0,2175	p=0,3068	p=0,9467	<b>p=0,0211</b>
<b>PT: Gicht</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,9225 Frauen: p=0,6538	p=0,5838	p=0,4492	p=0,8604 Männer: p=0,7591 Frauen: p=0,3501	p=0,8172 Männer: p=0,7769 Frauen: p=0,9463	p=0,1074	p=0,4019	p=0,9782	p=0,3537
<b>PT: Vitamin-D-Mangel</b>									
REDUCE-IT	Männer: <b>p=0,0131</b> Frauen: p=0,4038	p=0,0524	p=0,6072	p=0,8508 Männer: p=0,2802 Frauen: p=0,4695	p=0,9252 Männer: p=0,4309 Frauen: p=0,3028	p=0,4632	p=0,9004	p=0,0564	p=0,5687

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1217 Frauen: p=0,8818	<b>p=0,0418</b>	p=0,3855	Männer: p=0,2729 Frauen: p=0,6042 Frauen: p=0,2944	Männer: p=0,3933 Frauen: p=0,7233 Frauen: p=0,5051	p=0,7162	p=0,3456	p=0,8401	p=0,4862
<b>PT: Hyperkaliämie</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5168 Frauen: p=0,1618	p=0,2379	p=0,4046	Männer: p=0,3023 Frauen: p=0,3113 Frauen: p=0,7934	Männer: p=0,5234 Frauen: p=0,8594 Frauen: p=0,3459	p=0,7817	p=0,4599	p=0,4860	p=0,4754
<b>PT: Vorhofflimmern</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8272 Frauen: p=0,3995	p=0,6840	p=0,8815	Männer: p=0,3329 Frauen: p=0,3794 Frauen: p=0,6279	Männer: p=0,3255 Frauen: p=0,4366 Frauen: p=0,4771	p=0,6556	p=0,1488	p=0,7655	p=0,6808
<b>PT: Angina pectoris instabil</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7626	p=0,8807	p=0,2820	p=0,7272	p=0,7195	p=0,1664	p=0,6003	p=0,6793	p=0,4657

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,2528			Männer: p=0,7923 Frauen: p=0,2971	Männer: p=0,9457 Frauen: p=0,5984				
<b>PT: Ventrikuläre Extrasystolen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6553 Frauen: p=0,9489	p=0,3068	p=0,3056	p=0,2972 Männer: p=0,3797 Frauen: p=0,9708	p=0,2989 Männer: p=0,1266 Frauen: p=0,9779	p=0,3077	p=0,5069	p=0,3427	p=0,7759
<b>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7497 Frauen: p=0,6365	p=0,2606	p=0,4690	p=0,1573 Männer: p=0,7581 Frauen: p=0,0574	p=0,9232 Männer: p=0,8056 Frauen: p=0,9549	p=0,0578	p=0,3030	p=0,6135	p=0,2744
<b>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8441 Frauen: p=0,9741	p=0,9066	p=0,5859	p=0,2583 Männer: p=0,1123 Frauen: p=0,7077	p=0,3773 Männer: p=0,6623 Frauen: p=0,5112	p=0,5381	p=0,6381	p=0,5433	p=0,5127

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PT: Muskelzerrung</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6515 Frauen: p=0,2236	p=0,1171	p=0,4578	Männer: p=0,7766 Frauen: p=0,3746 Frauen: p=0,6339	Männer: p=0,6691 Frauen: p=0,6200 Frauen: p=0,1485	p=0,3372	p=0,6704	p=0,6805	p=0,7841
<b>PT: Hautabschürfung</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2792 Frauen: p=0,9648	<b>p=0,0236</b>	p=0,4218	Männer: p=0,1795 <b>p=0,0298</b> Frauen: p=0,3113	Männer: p=0,2359 Frauen: p=0,1071 Frauen: p=0,5411	p=0,1641	<b>p=0,0346</b>	p=0,8447	p=0,7278
<b>PT: Ausschlag</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6376 Frauen: p=0,8125	p=0,6830	p=0,9609	Männer: p=0,5639 Frauen: p=0,3545 Frauen: p=0,9461	Männer: p=0,6736 Frauen: p=0,4696 Frauen: p=0,8696	p=0,0625	p=0,3601	p=0,9852	p=0,1122
<b>PT: Dermatitis</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6827	p=0,8064	p=0,4133	p=0,0875	p=0,2485	p=0,4768	p=0,1853	p=0,9108	p=0,2040

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,6352			Männer: p=0,0683 Frauen: p=0,5749	Männer: p=0,1008 Frauen: p=0,9252				
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,3129 Frauen: p=0,1786	p=0,3941	p=0,6176	p=0,1568 Männer: p=0,7366 Frauen: p=0,1623	p=0,3727 Männer: p=0,7774 Frauen: p=0,4961	p=0,4343	p=0,2690	p=0,5283	p=0,8266
<b>PT: Anämie</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,4311 Frauen: p=0,6855	p=0,9358	p=0,6485	p=0,1818 Männer: p=0,6351 Frauen: p=0,2561	p=0,3094 Männer: p=0,6915 Frauen: p=0,4167	p=0,1160	p=0,1185	p=0,5910	p=0,9137
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,3200 Frauen: <b>p=0,0399</b>	p=0,5825	p=0,0508	p=0,5825 Männer: p=0,5225 Frauen: p=0,9064	p=0,5750 Männer: p=0,5974 Frauen: p=0,7771	p=0,5531	p=0,8607	p=0,8326	p=0,0504

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Alle UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,9057 Frauen: p=0,6807	p=0,6650	p=0,5733	p=0,3420 Männer: p=0,6414 Frauen: <b>p=0,0386</b>	<b>p=0,0070</b> Männer: p=0,1330 Frauen: <b>p=0,0146</b>	p=0,2290	p=0,1067	p=0,8409	p=0,8710
<b>Schwerwiegende UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6543 Frauen: p=0,9698	p=0,1743	p=0,0997	p=0,1394 Männer: p=0,8261 Frauen: p=0,9741	p=0,1004 Männer: p=0,3654 Frauen: p=0,9681	p=0,1450	p=0,3247	p=0,2914	p=0,7238
<b>Schwere UESI: Lebererkrankungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6761 Frauen: p=0,3787	p=0,5890	p=0,9885	p=0,9921 Männer: p=0,2826 Frauen: p=0,2406	p=0,7147 Männer: p=0,6974 Frauen: p=0,3610	p=0,9286	p=0,4775	p=0,8375	p=0,2773
<b>Alle UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5679	p=0,1023	p=0,7922	p=0,7659	p=0,8063	p=0,4377	p=0,7132	p=0,6587	p=0,5111

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,3481			Männer: p=0,3049 Frauen: p=0,3264	Männer: p=0,6755 Frauen: p=0,2652				
<b>Schwerwiegende UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,7260 Frauen: p=0,7958	p=0,3587	p=0,4380	p=0,0744 Männer: <b>p=0,0357</b> Frauen: p=0,9175	p=0,5400 Männer: p=0,4672 Frauen: p=0,9344	p=0,6622	p=0,4280	p=0,9110	p=0,5226
<b>Schwere UESI: Gastrointestinale Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5154 Frauen: p=0,9160	p=0,5253	p=0,1664	p=0,6379 Männer: p=0,6233 Frauen: p=0,8270	p=0,4596 Männer: p=0,2872 Frauen: p=0,7067	p=0,4563	p=0,6831	p=0,3889	p=0,3509
<b>Alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	Männer: <b>p=0,0457</b> Frauen: p=0,9966	p=0,0868	<b>p=0,0361</b>	p=0,8728 Männer: p=0,6549	p=0,9766 Männer: p=0,5824	p=0,2782	p=0,8699	p=0,8096	p=0,9672

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechts-spezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
				Frauen: p=0,9746	Frauen: p=0,9688				
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	Männer: <b>p=0,0446</b> Frauen: p=0,9987	p=0,0680	<b>p=0,0299</b>	p=0,9354 Männer: p=0,5838 Frauen: p=0,9544	p=0,9789 Männer: p=0,5299 Frauen: p=0,9560	p=0,1748	p=0,6022	p=0,8652	p=0,9724
<b>Schwere UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,9742 Frauen: p=0,9750	p=0,9715	p=0,4479	p=0,7577 Männer: p=0,5749 Frauen: p=0,9799	p=0,4435 Männer: p=0,5591 Frauen: p=0,9761	p=0,7273	p=0,9456	p=0,9107	p=0,9664
<b>Alle UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8397 Frauen: p=0,3085	p=0,8726	p=0,8009	p=0,2473 Männer: p=0,4160 Frauen: p=0,3631	p=0,1795 Männer: p=0,5417 Frauen: p=0,1004	p=0,4351	p=0,9975	p=0,4703	<b>p=0,0418</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Schwerwiegende UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6310 Frauen: p=0,9662	p=0,3925	p=0,9808	Männer: p=0,7812 Frauen: p=0,6825 Frauen: p=0,9671	Männer: p=0,7419 Frauen: p=0,7586 Frauen: p=0,3819	p=0,0822	p=0,1109	p=0,4009	p=0,9668
<b>Schwere UESI: Andere Blutungen</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,2040 Frauen: p=0,9996	p=0,6827	p=0,0680	Männer: p=0,9053 Frauen: p=0,7835 Frauen: p=0,3695	Männer: p=0,6783 Frauen: p=0,2268 Frauen: p=0,9763	<b>p=0,0414</b>	p=0,1810	p=0,3739	p=0,4131
<b>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6935 Frauen: p=0,2521	p=0,8196	p=0,6533	Männer: p=0,3347 Frauen: p=0,8850 Frauen: p=0,1527	Männer: p=0,1264 Frauen: p=0,6236 Frauen: <b>p=0,0373</b>	p=0,4311	p=0,9117	p=0,8080	<b>p=0,0454</b>
<b>Schwerwiegende UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,6220	p=0,6668	p=0,2403	p=0,1402	p=0,7323	p=0,4391	p=0,5508	p=0,4235	p=0,3950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Frauen: p=0,4775			Männer: p=0,0682 Frauen: p=0,9230	Männer: p=0,3899 Frauen: p=0,4626				
<b>Schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,0858 Frauen: p=0,9104	p=0,1443	<b>p=0,0205</b>	p=0,7688 Männer: p=0,6748 Frauen: p=0,9509	p=0,7214 Männer: p=0,9850 Frauen: p=0,4905	p=0,2459	p=0,4372	p=0,9813	p=0,1060
<b>Alle UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,3538 Frauen: p=0,8832	p=0,8786	p=0,2933	p=0,8107 Männer: p=0,5507 Frauen: p=0,1350	p=0,7551 Männer: p=0,9774 Frauen: p=0,3884	p=0,8776	p=0,8918	p=0,4231	p=0,3583
<b>Schwerwiegende UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5474 Frauen: p=0,9547	p=0,0633	p=0,5974	p=0,5688 Männer: p=0,6035	p=0,2732 Männer: p=0,2251	p=0,6558	<b>p=0,0480</b>	p=0,3107	p=0,1231

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
				Frauen: p=0,8539	Frauen: p=0,8121				
<b>Schwere UESI: Gestörte Glukosekontrolle</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,8921 Frauen: p=0,3159	p=0,1311	p=0,1102	p=0,4359 Männer: p=0,3443 Frauen: p=0,9483	p=0,2741 Männer: p=0,4102 Frauen: p=0,5060	p=0,7695	p=0,3452	p=0,2177	p=0,9970
<b>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5078 Frauen: p=0,2340	p=0,5430	p=0,8490	p=0,2765 Männer: p=0,3281 Frauen: p=0,5175	p=0,2051 Männer: p=0,2884 Frauen: p=0,3780	p=0,6273	p=0,0668	p=0,7634	p=0,7758
<b>Schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1706 Frauen: p=0,7698	p=0,3682	p=0,4080	p=0,4651 Männer: p=0,6942 Frauen: p=0,3876	p=0,4421 Männer: p=0,4668 Frauen: p=0,7253	p=0,5167	p=0,1051	p=0,7367	p=0,4515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C	TG ≥200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl	TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen	hsCRP (≤ 3 mg/l und > 3 mg/l) und nach Geschlecht	hsCRP (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) und nach Geschlecht	Apo B (nach Terzil)	Nicht-HDL-C (nach Terzil)	HbA1c-Wert	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>Schwere UESI: Vorhofflimmern/-flattern</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,9738 Frauen: p=0,9999	p=0,9659	p=0,7300	p=0,1803 Männer: p=0,2096 Frauen: p=0,9999	p=0,2974 Männer: p=0,3442 Frauen: p=1,0000	p=0,2927	p=0,2838	p=0,3125	p=0,4318
<b>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,5321 Frauen: p=0,1079	p=0,7055	p=0,9953	p=0,4964 Männer: p=0,7829 Frauen: p=0,4276	p=0,6730 Männer: p=0,9714 Frauen: p=0,4566	p=0,6220	p=0,3708	p=0,6919	p=0,1730
<b>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erforderte</b>									
REDUCE-IT	Männer: p=0,1811 Frauen: p=0,9758	p=0,1408	p=0,6363	p=0,8710 Männer: p=0,4196 Frauen: p=0,9710	p=0,7220 Männer: p=0,9363 Frauen: p=0,9758	p=0,5341	<b>p=0,0363</b>	p=0,6238	p=0,8609
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; k.A.: keine Angabe; TG: Triglycerid; PT: bevorzugter Begriff; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; SOC: Systemorganklasse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.									

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtmortalität nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>USA und nicht-USA</b>					
USA	Icosapent-Ethyl	1.548	111 (7,2)	0,70 [0,55; 0,90]	0,0043
	Placebo	1.598	156 (9,8)		
Nicht-USA	Icosapent-Ethyl	2.541	163 (6,4)	1,04 [0,84; 1,30]	0,7182
	Placebo	2.492	154 (6,2)		
<b>Statin-Intensität zu Studienbeginn</b>					
Hoch	Icosapent-Ethyl	1.290	68 (5,3)	0,57 [0,42; 0,77]	0,0003
	Placebo	1.226	109 (8,9)		
Mittel	Icosapent-Ethyl	2.533	176 (6,9)	0,99 [0,80; 1,22]	0,9114
	Placebo	2.575	180 (7,0)		
Gering	Icosapent-Ethyl	254	29 (11,4)	1,68 [0,94; 3,01]	0,0787
	Placebo	267	19 (7,1)		

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; USA: Vereinigte Staaten von Amerika 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.				

Für die Kategorie USA vs. Nicht-USA ist das Risiko für Gesamtmortalität in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe für das Merkmal USA signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,90]), während der Effekt für die Nicht-USA entgegengerichtet und nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,84; 1,30]).

Für die Kategorie Statin-Intensität ist das Risiko für Gesamtmortalität in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe für Statine mit hoher Intensität signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,77]), während der Effekt für Statine mit mittlerer Intensität nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,80; 1,22]). Für die relativ kleine Gruppe der Patienten, die Statine mit geringer Intensität anwendeten, ist der Effekt entgegengerichtet und nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,68 [0,94; 3,01]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

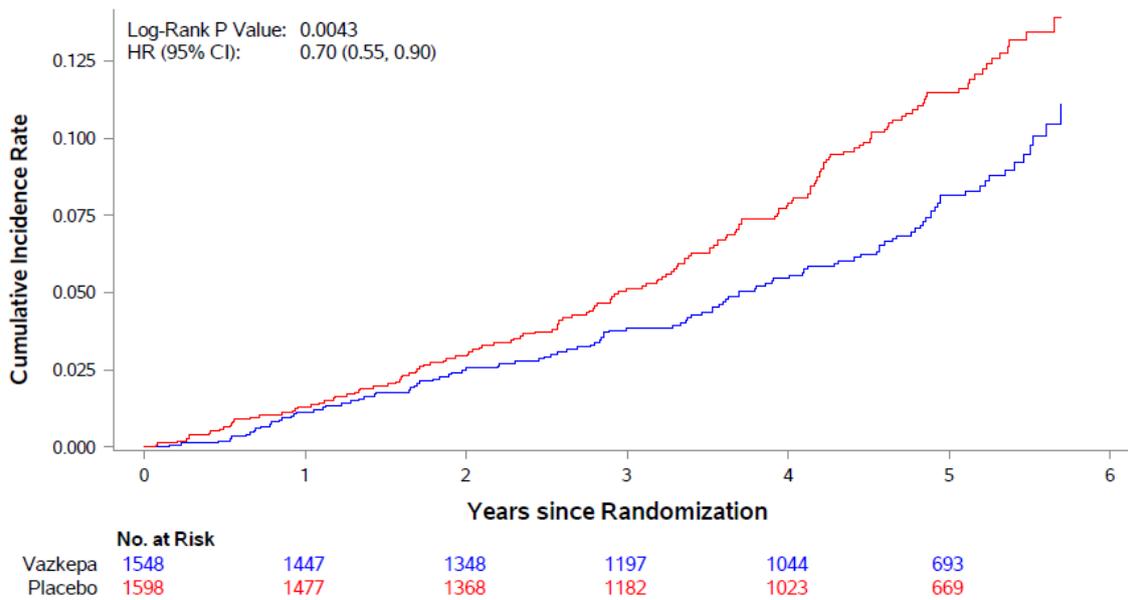


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für USA

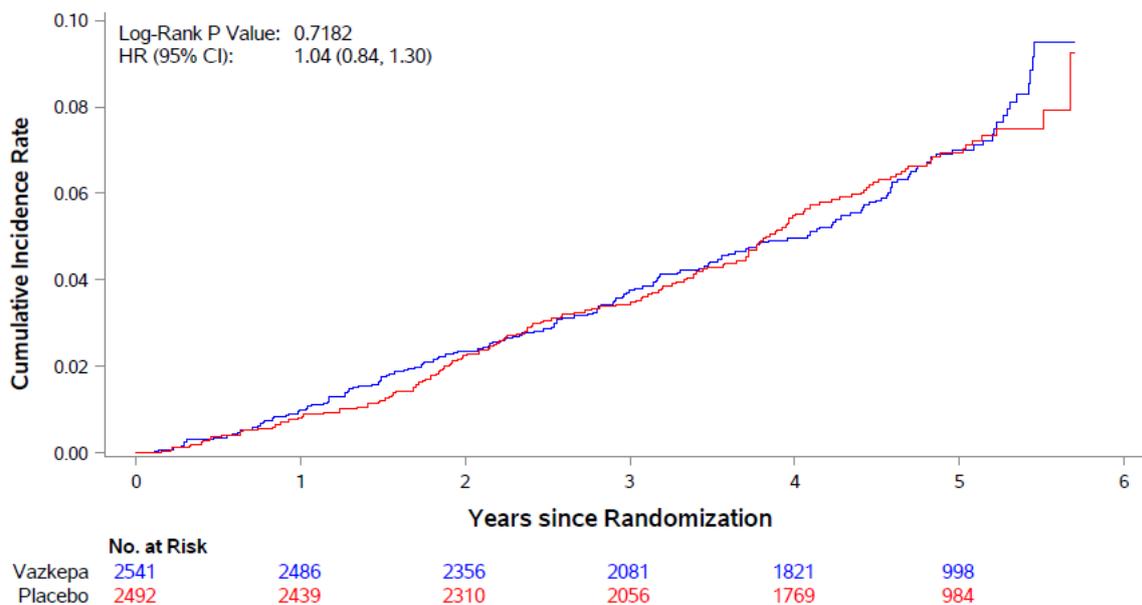


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für nicht-USA

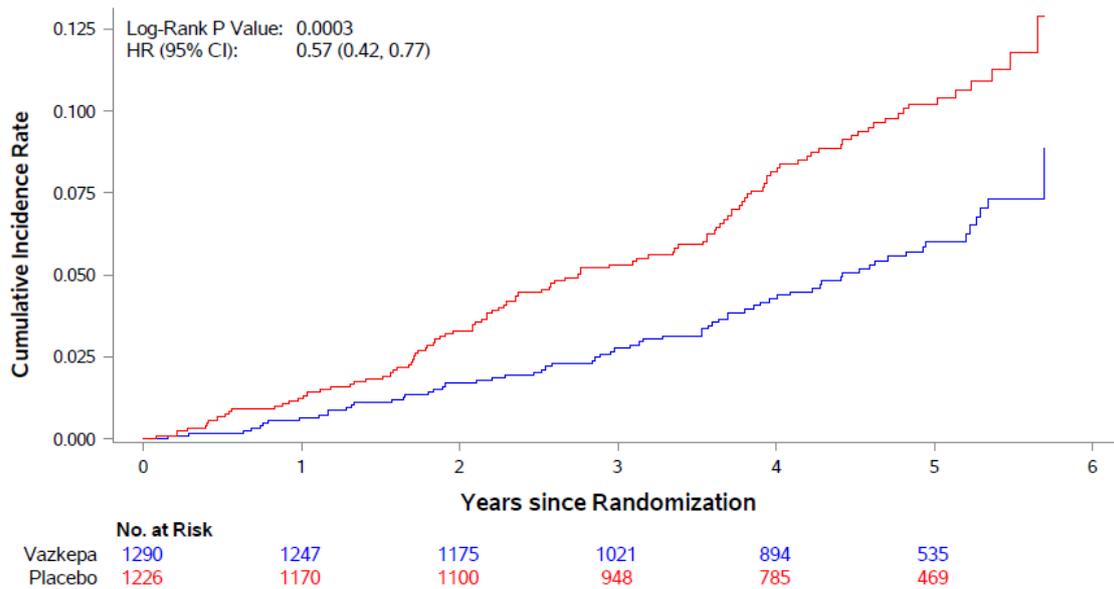


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch

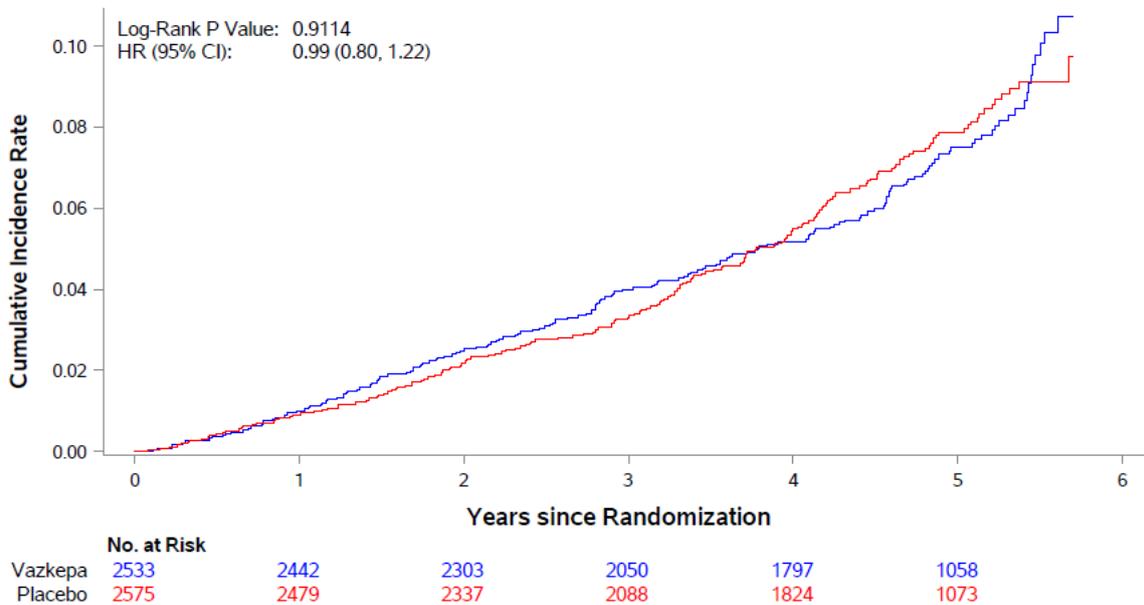


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel

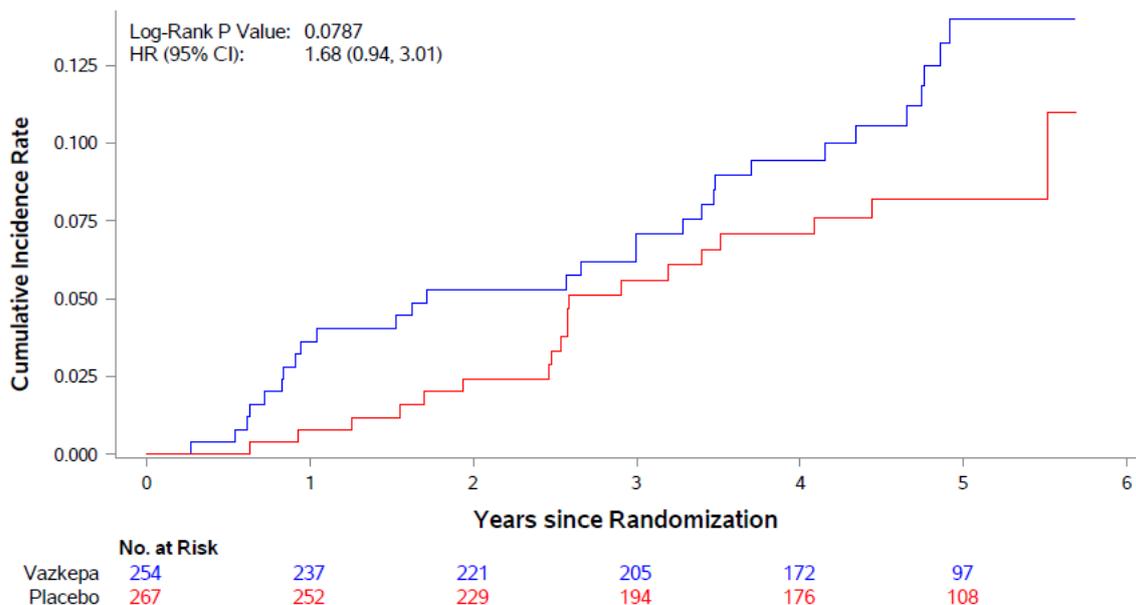


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Gesamtmortalität für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering

Tabelle 4-67: Ergebnisse für kardiovaskulärer Tod nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Statin-Intensität zu Studienbeginn</b>					
Hoch	Icosapent-Ethyl	1.290	39 (3,0)	0,46 [0,31; 0,68]	<0,0001
	Placebo	1.226	77 (6,3)		
Mittel	Icosapent-Ethyl	2.533	115 (4,5)	0,95 [0,74; 1,23]	0,7065
	Placebo	2.575	122 (4,7)		
Gering	Icosapent-Ethyl	254	19 (7,5)	1,80 [0,86; 3,74]	0,1115
	Placebo	267	12 (4,5)		
<b>TG (Männer nach Terzilen)</b>					
≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	972	32 (3,3)	0,48 [0,32; 0,74]	0,0006
	Placebo	971	64 (6,6)		
> 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	993	52 (5,2)	0,94 [0,64; 1,38]	0,7499
	Placebo	950	54 (5,7)		

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
				Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
> 253,5 – ≤ 830 mg/dl	Icosapent-Ethyl	960	38 (4,0)	0,89 [0,57; 1,38]	0,5968
	Placebo	973	42 (4,3)		

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

1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.

Für die Kategorie Statin-Intensität ist das Risiko für kardiovaskulären Tod in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe für Statine mit hoher Intensität signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,31; 0,68]), während der Effekt für Statine mit mittlerer Intensität nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,74; 1,23]). Für die relativ kleine Gruppe der Patienten, die Statine mit geringer Intensität anwendeten, ist der Effekt entgegengerichtet und nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,80 [0,86; 3,74]).

Für die Kategorie TG-Terzile bei männlichen Patienten ist das Risiko für kardiovaskulären Tod in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe bei männlichen Patienten aus dem niedrigsten TG-Terzil signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,74]), während der Effekt für die anderen Terzile nicht signifikant ist (> 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,94 [0,64; 1,38]; > 253,5 – ≤ 830 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,89 [0,57; 1,38]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

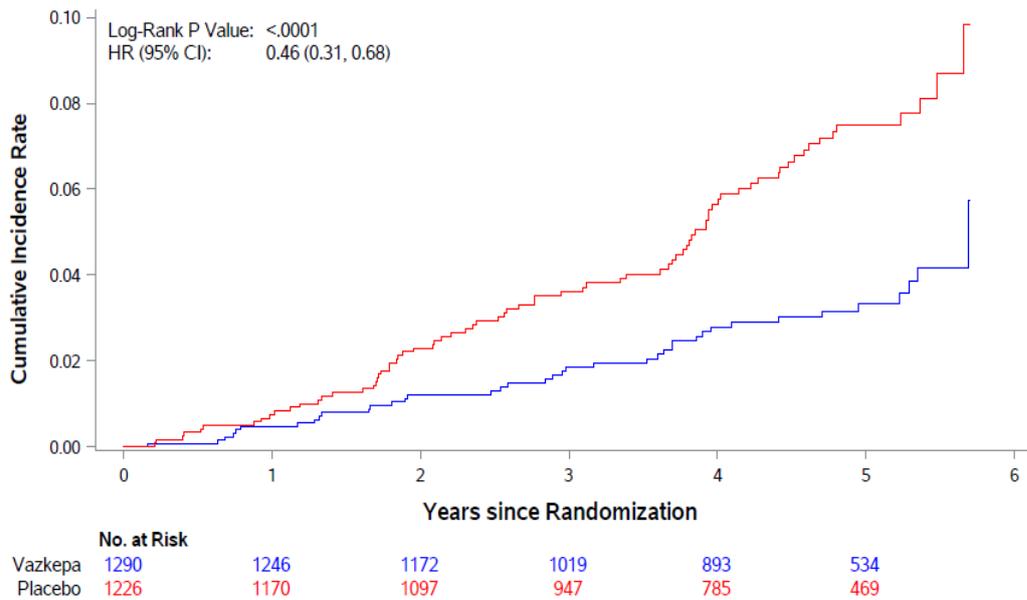


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch

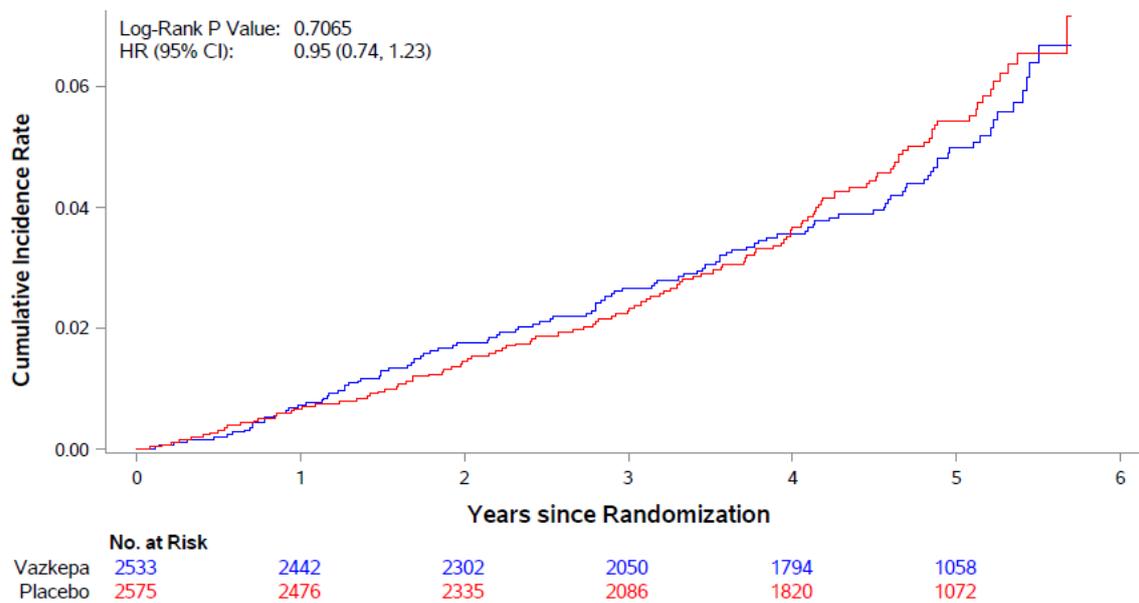


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel

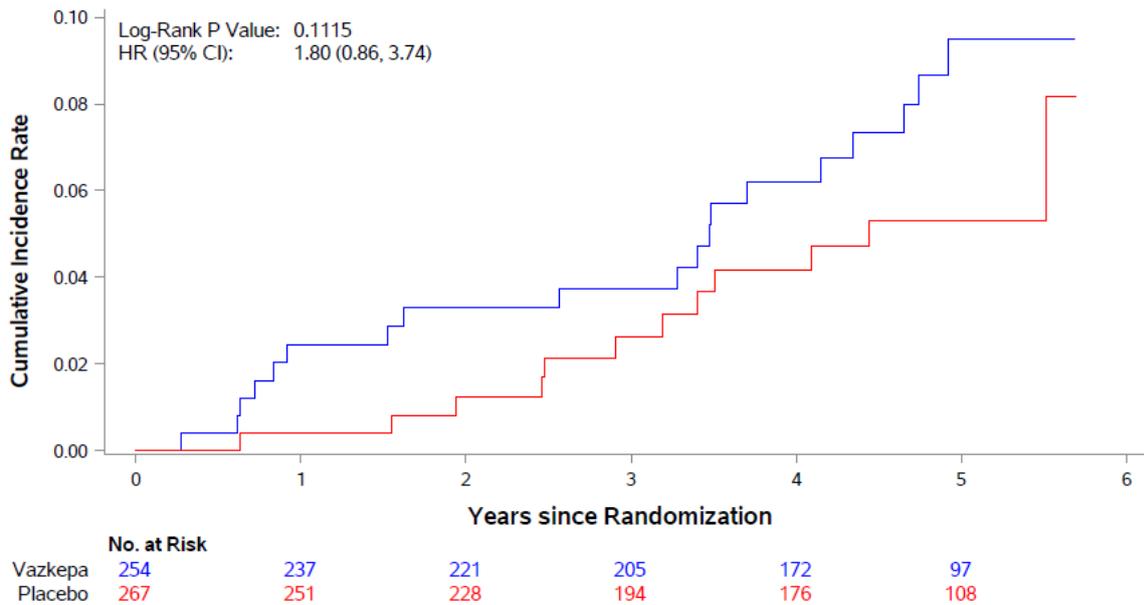


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering

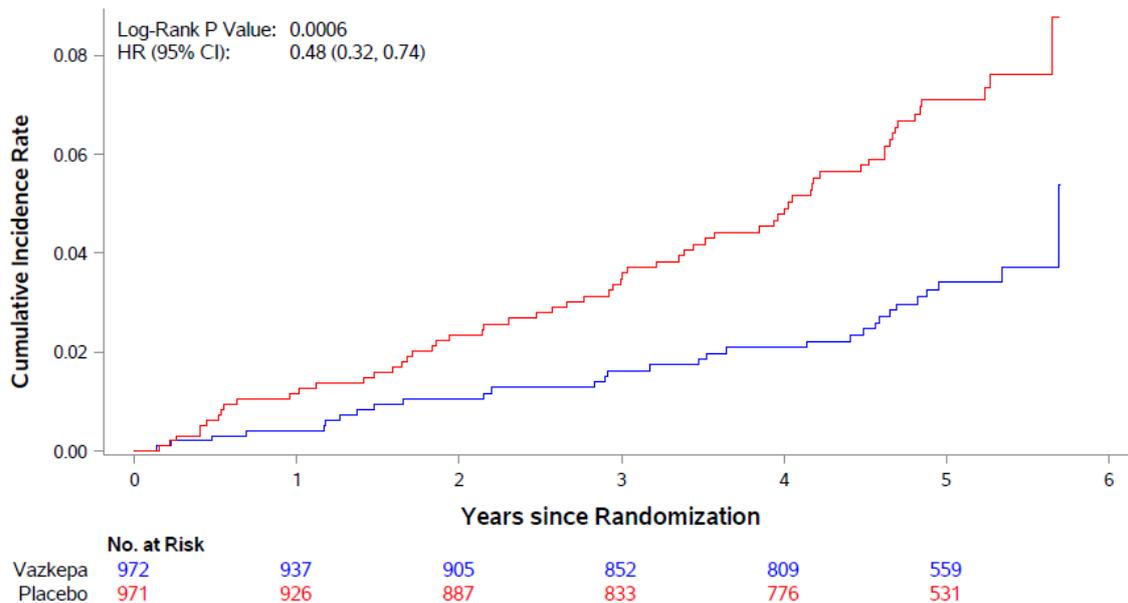


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern:  $\geq 81,25 - \leq 191,5$  mg/dl

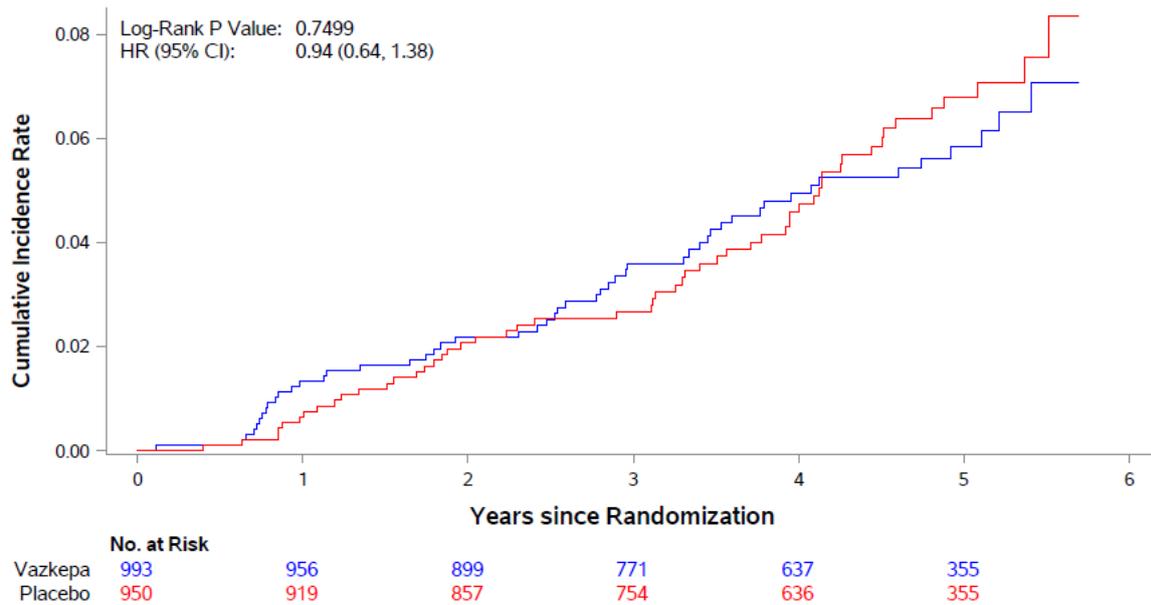


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern: > 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl

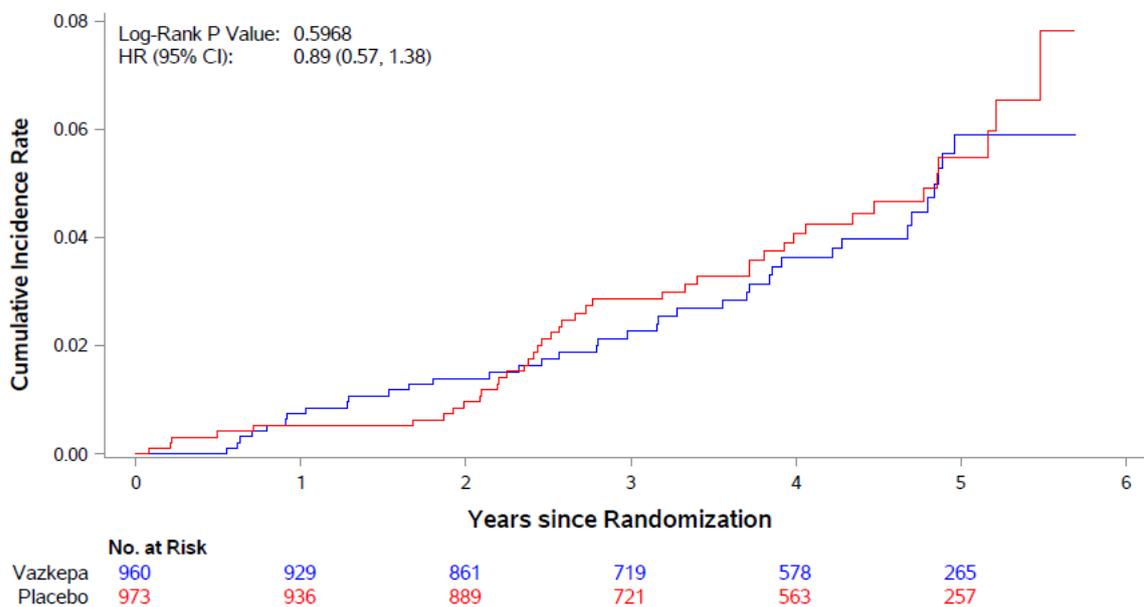


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für kardiovaskulärer Tod für TG zu Studienbeginn bei Männern: > 253,5 – ≤ 830 mg/dl

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Alter</b>					
<65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.232	322 (14,4)	0,65 [0,56; 0,75]	<0,0001
	Placebo	2.184	460 (21,1)		
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.857	383 (20,6)	0,87 [0,76; 1,00]	0,0506
	Placebo	1.906	441 (23,1)		
<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	823	149 (18,1)	0,62 [0,51; 0,77]	<0,0001
	Placebo	794	214 (27,0)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.258	554 (17,0)	0,79 [0,71; 0,88]	<0,0001
	Placebo	3.293	687 (20,9)		
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid					
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

In beiden Alterskategorien ist das Risiko für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe reduziert, was jedoch nur bei Patienten < 65 Jahren signifikant ist (< 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,65 [0,56; 0,75]; ≥ 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,87 [0,76; 1,00]).

Das Risiko für den Endpunkt „Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)“ ist bei Patienten mit und ohne TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (ja: HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,77]; nein: HR [95 %-KI]: 0,79 [0,71; 0,88]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

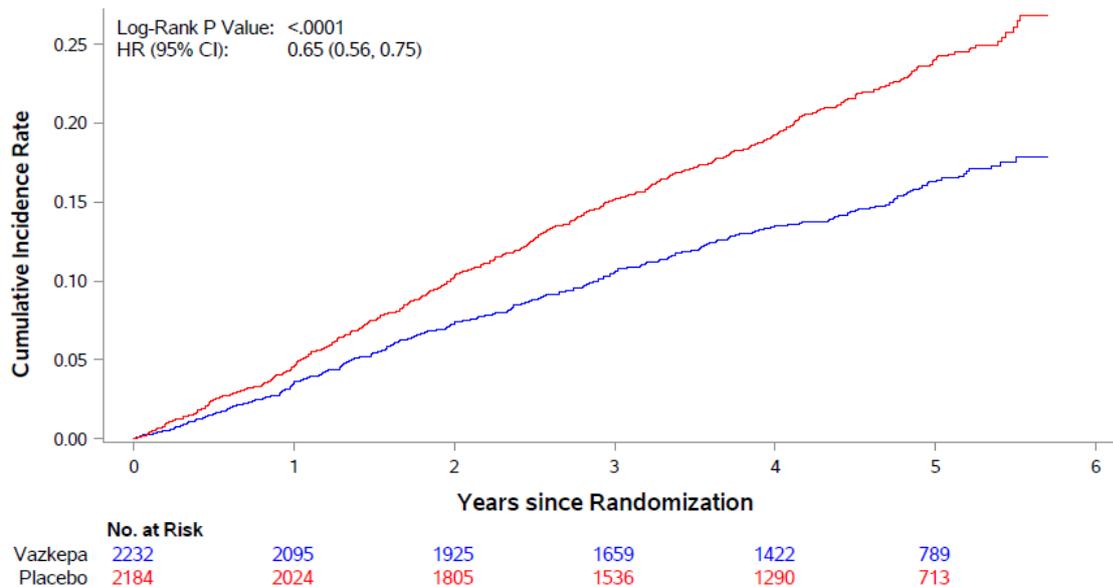


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für Alter:  $< 65$  Jahre

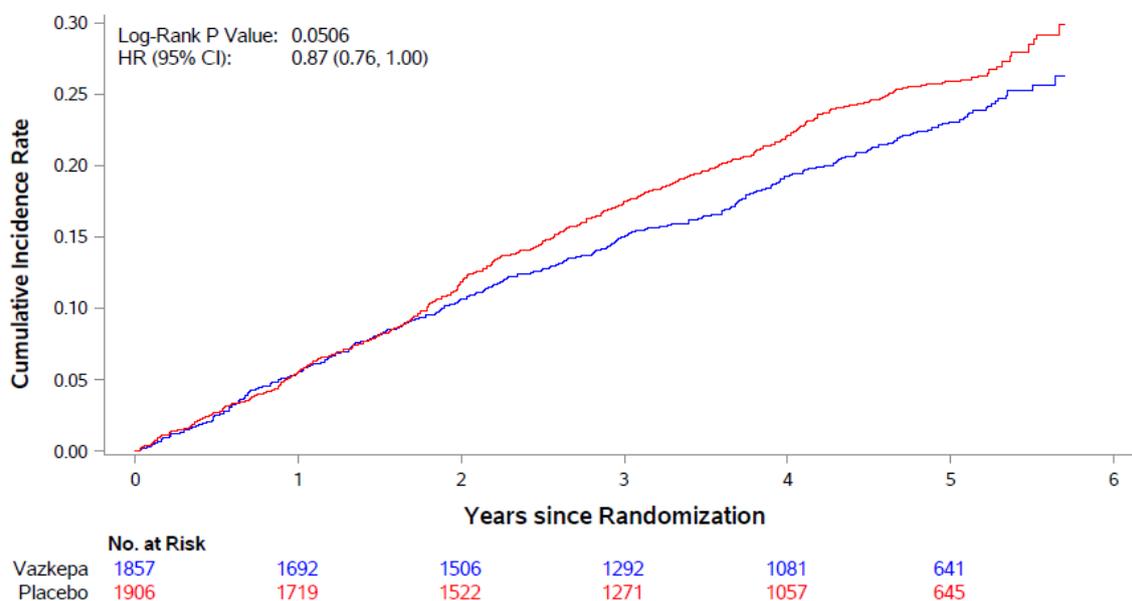


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für Alter:  $\geq 65$  Jahre

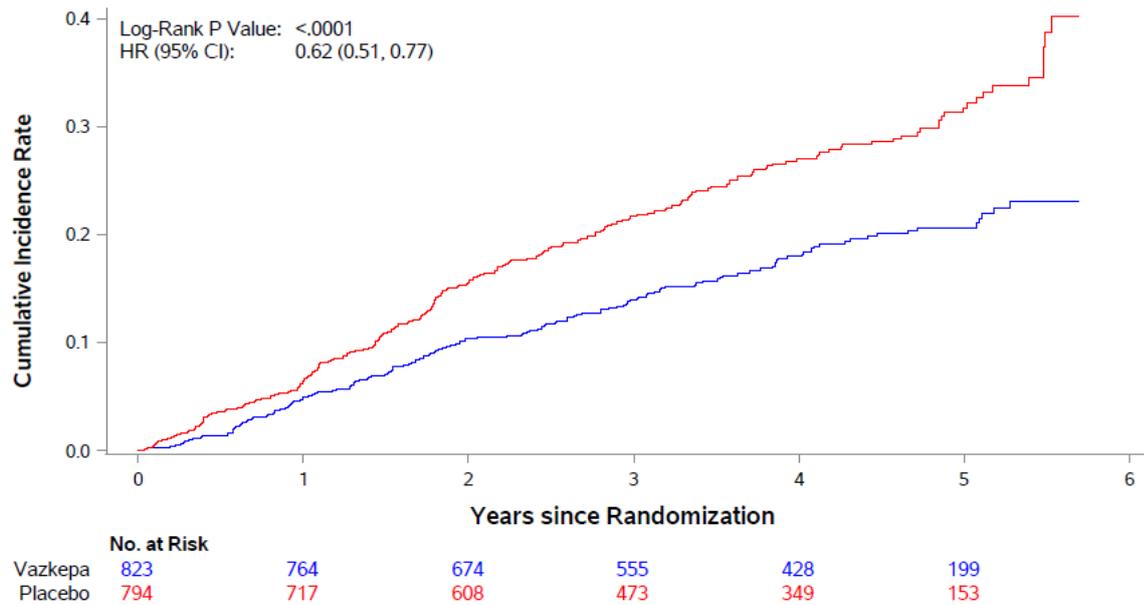


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für TG  $\geq$  200 mg/dl mit HDL-C  $\leq$  35 mg/dl: ja

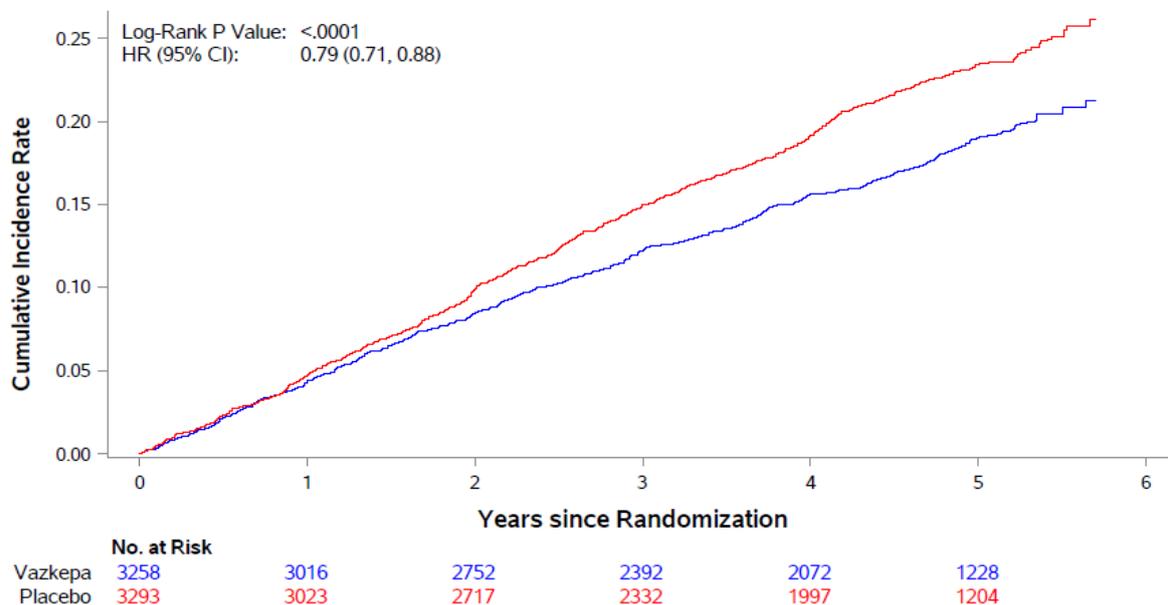


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris) für TG  $\geq$  200 mg/dl mit HDL-C  $\leq$  35 mg/dl: nein

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>TG-Wert <math>\geq</math> 150 mg/dl mit HDL-C-Wert <math>\leq</math> 40 mg/dl für Männer und <math>\leq</math> 50 mg/dl für Frauen</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	261 (10,8)	0,66 [0,56; 0,77]	<0,0001
	Placebo	2.386	369 (15,5)		
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	196 (11,8)	0,86 [0,71; 1,03]	0,1064
	Placebo	1.695	234 (13,8)		
<b>HbA1c-Wert</b>					
< 6,5 %	Icosapent-Ethyl	2.289	239 (10,4)	0,84 [0,71; 1,00]	0,0495
	Placebo	2.314	281 (12,1)		
$\geq$ 6,5 %	Icosapent-Ethyl	1.791	218 (12,2)	0,63 [0,53; 0,75]	<0,0001
	Placebo	1.765	325 (18,4)		
dl: Deziliter; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1C; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid					
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Für Patienten mit und ohne TG-Wert  $\geq$  150 mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq$  40 mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq$  50 mg/dl bei weiblichen Patienten ist das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe reduziert, was jedoch nur bei Patienten mit diesem Merkmal signifikant ist (ja: HR [95 %-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]; nein: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,71; 1,03]).

Das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ ist für alle HbA1c-Kategorien in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (< 6,5 %: HR [95 %-KI]: 0,84 [0,71; 1,00];  $\geq$  6,5 %: HR [95 %-KI]: 0,63 [0,53; 0,75]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.



Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq 40$  mg/dl bei Männern und  $\leq 50$  mg/dl bei Frauen: ja

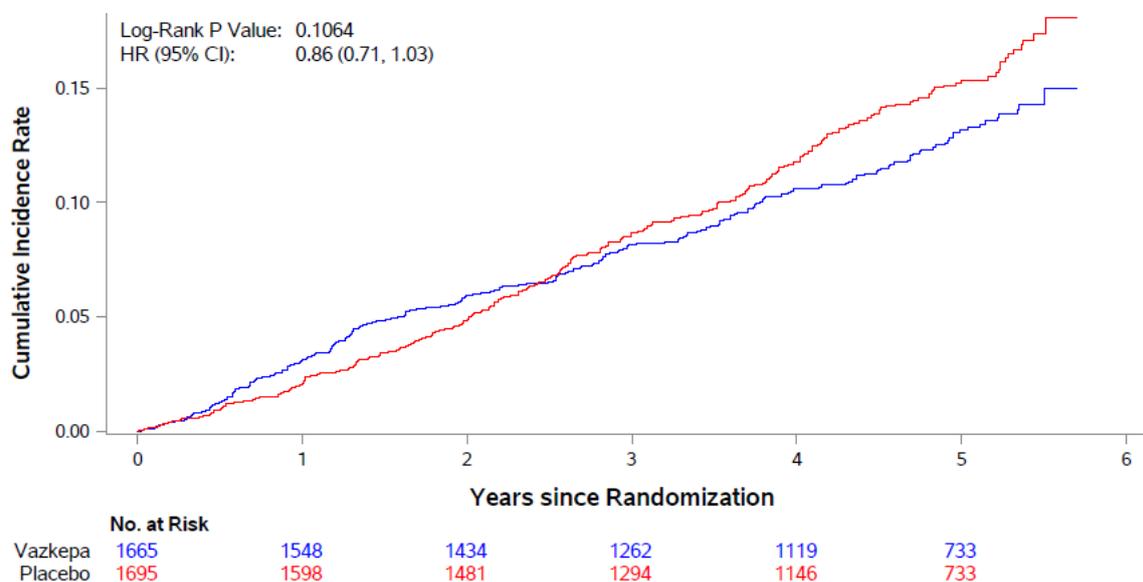


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq 40$  mg/dl bei Männern und  $\leq 50$  mg/dl bei Frauen: nein

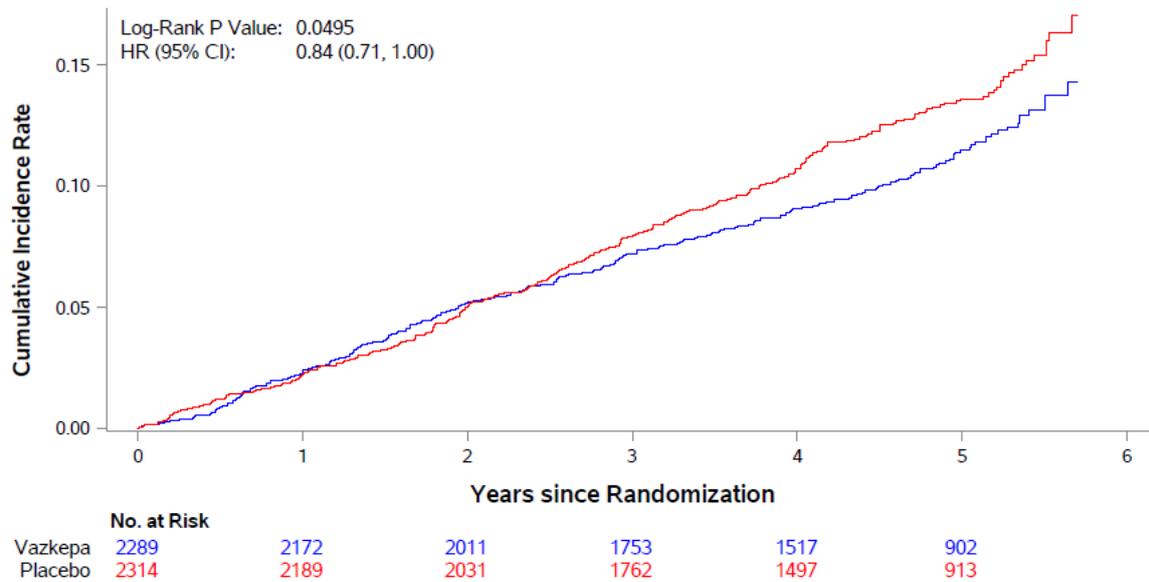


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: < 6,5 %

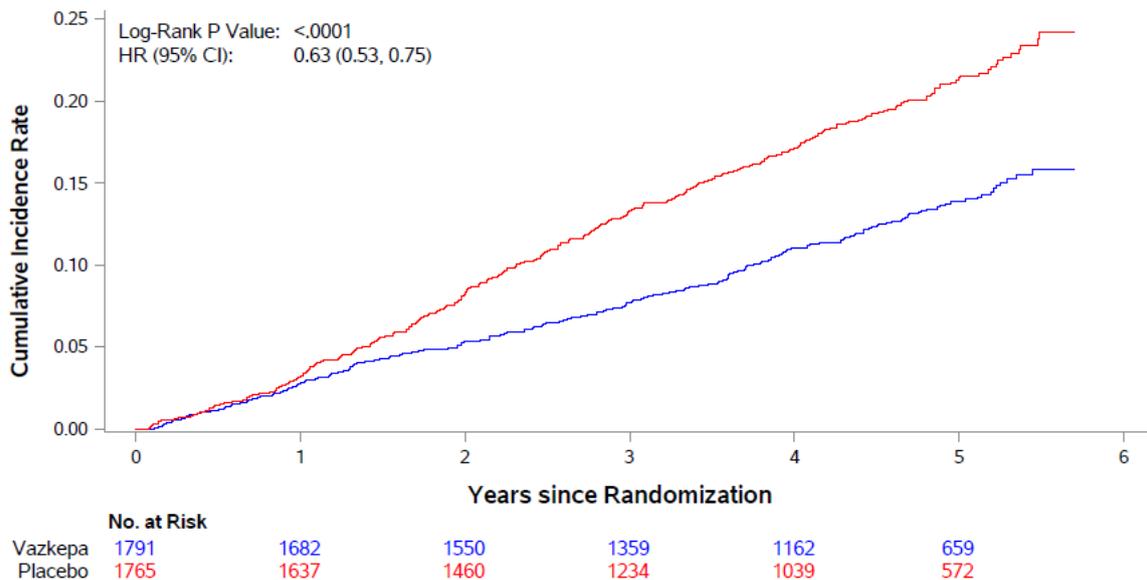


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: ≥ 6,5 %

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Statin-Intensität zu Studienbeginn</b>					
Hoch	Icosapent-Ethyl	1.290	128 (9,9)	0,64 [0,51; 0,80]	<0,0001
	Placebo	1.226	186 (15,2)		
Mittel	Icosapent-Ethyl	2.533	228 (9,0)	0,77 [0,65; 0,92]	0,0031
	Placebo	2.575	294 (11,4)		
Gering	Icosapent-Ethyl	254	35 (13,8)	1,50 [0,89; 2,52]	0,1233
	Placebo	267	25 (9,4)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Für die Kategorie Statin-Intensität ist das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt“ bei Statinen mit hoher Intensität (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,51; 0,80]) und mittlerer Intensität (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]) in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert, während der Effekt für Statine mit geringer Intensität entgegengerichtet und nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 1,50 [0,89; 2,52]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

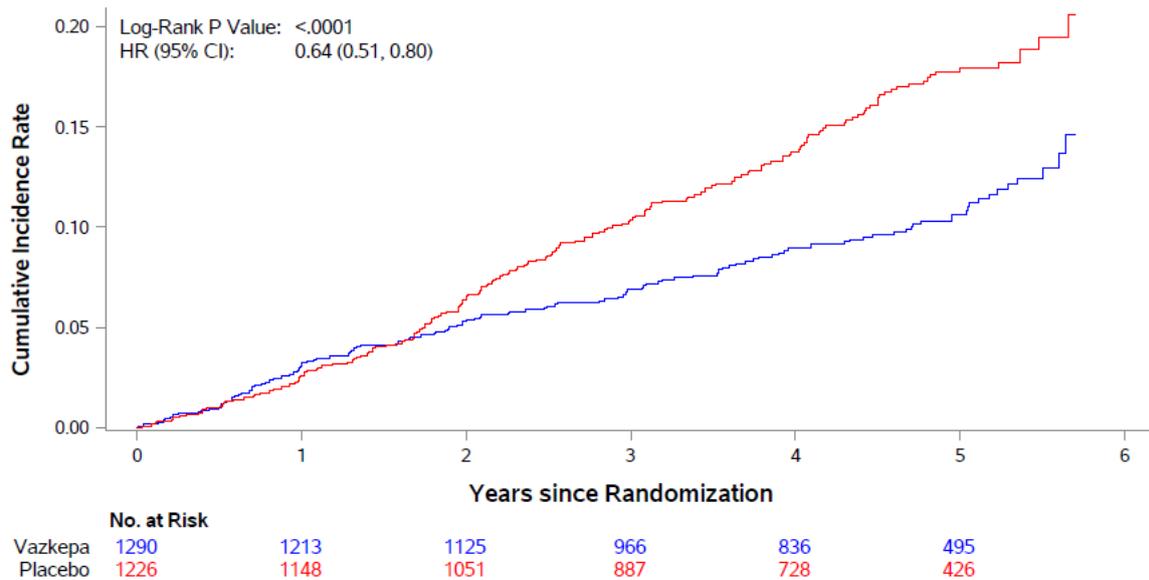


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: hoch

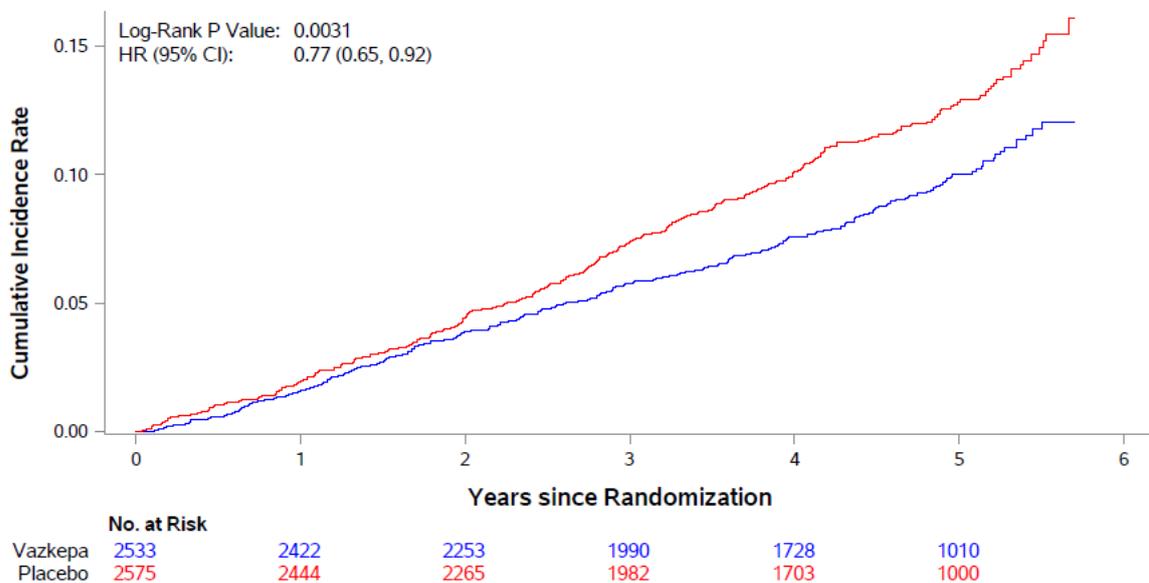


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: mittel

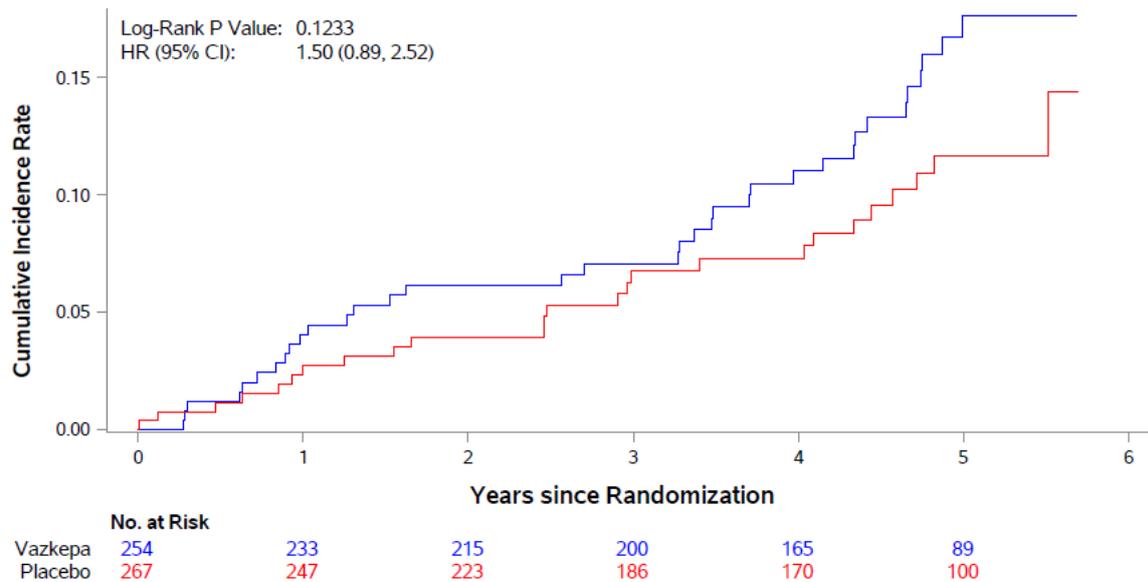


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt für Statin-Intensität zu Studienbeginn: gering

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
				Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Alter</b>					
<65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.232	218 (9,8)	0,65 [0,55; 0,78]	<0,0001
	Placebo	2.184	316 (14,5)		
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.857	331 (17,8)	0,89 [0,77; 1,03]	0,1203
	Placebo	1.906	374 (19,6)		
<b>Ethnische Gruppe</b>					
Weiß	Icosapent-Ethyl	3.691	507 (13,7)	0,81 [0,72; 0,91]	0,0003
	Placebo	3.688	614 (16,6)		
Nicht-Weiß	Icosapent-Ethyl	398	42 (10,6)	0,50 [0,35; 0,74]	0,0003
	Placebo	401	76 (19,0)		
<b>TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	314 (13,0)	0,70 [0,60; 0,81]	<0,0001
	Placebo	2.386	419 (17,6)		

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
				Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	233 (14,0)	0,89 [0,74; 1,06]	0,1810
	Placebo	1.695	268 (15,8)		
<b>HbA1c-Wert</b>					
< 6,5 %	Icosapent-Ethyl	2.289	298 (13,0)	0,88 [0,75; 1,03]	0,1014
	Placebo	2.314	336 (14,5)		
≥ 6,5 %	Icosapent-Ethyl	1.791	249 (13,9)	0,66 [0,56; 0,78]	<0,0001
	Placebo	1.765	354 (20,1)		
dl: Deziliter; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1C; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid					
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ ist nur bei Patienten in der Altersgruppe < 65 Jahre in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,55; 0,78]) und zeigt in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre eine nicht signifikante Reduktion (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,77; 1,03]).

In beiden Kategorien der ethnischen Gruppe ist das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (weiß: HR [95 %-KI]: 0,81 [0,72; 0,91]; nicht-weiß: HR [95 %-KI]: 0,50 [0,35; 0,74]).

Das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ ist bei Patienten mit TG-Werten ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 40 mg/dl bei männlichen Patienten und ≤ 50 mg/dl bei weiblichen Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (ja: HR [95 %-KI]: 0,70 [0,60; 0,81]), während bei Patienten ohne dieses Merkmal kein signifikanter Unterschied vorliegt (nein: HR [95 %-KI]: 0,89 [0,74; 1,06]).

Das Risiko für den Endpunkt „Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall“ ist für die Kategorie HbA1c-Wert ≥ 6,5 % in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,56; 0,78]), während für die Kategorie HbA1c-Wert < 6,5 % ein nicht signifikanter Unterschied vorliegt (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,75; 1,03]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

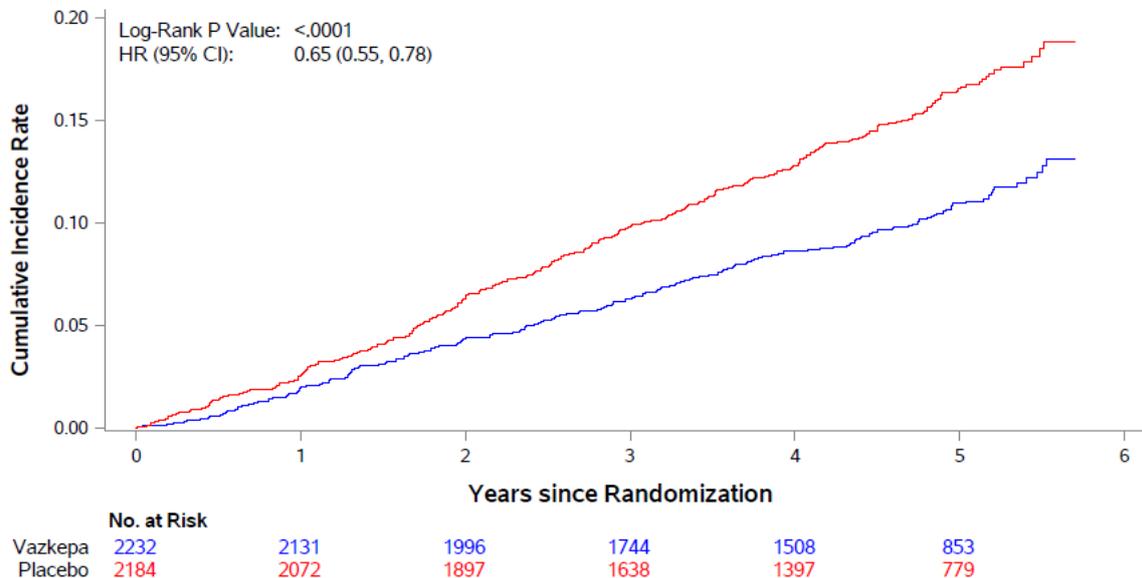


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für Alter:  $< 65$  Jahre

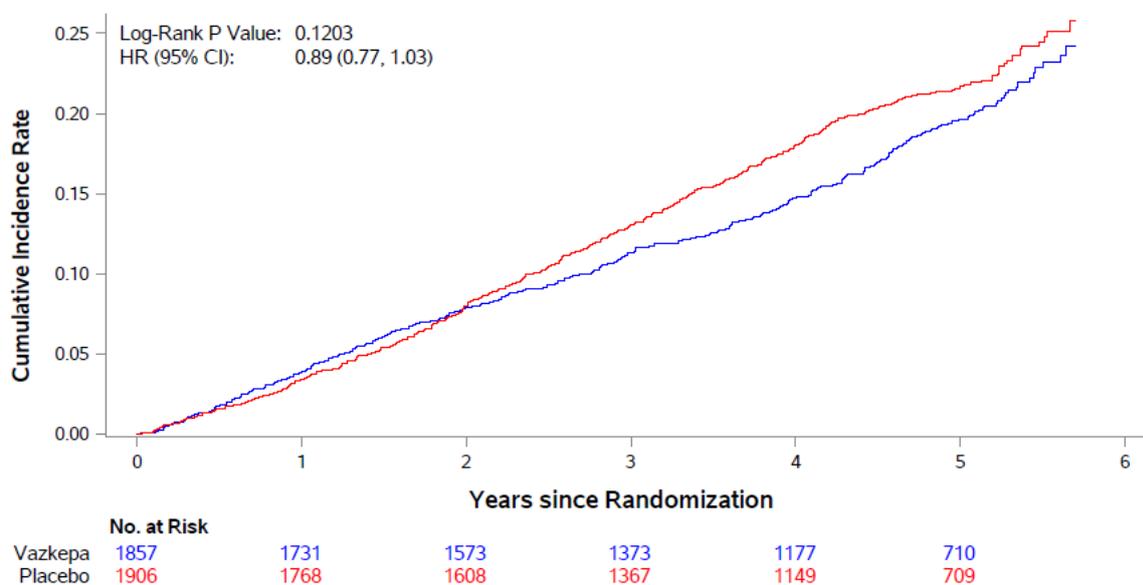


Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für Alter:  $\geq 65$  Jahre

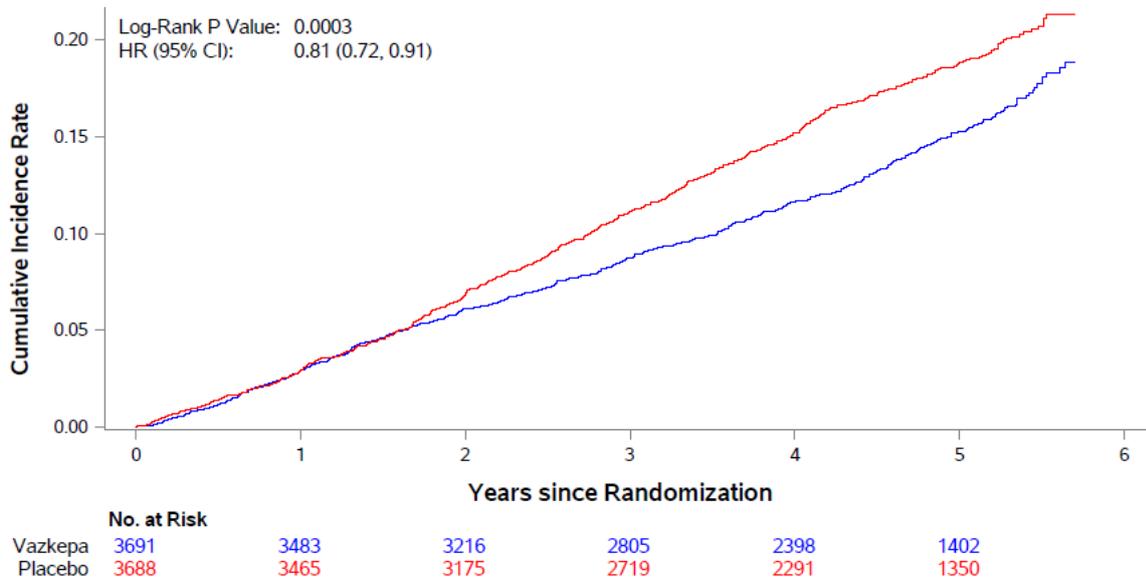


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für ethnische Gruppe: weiß

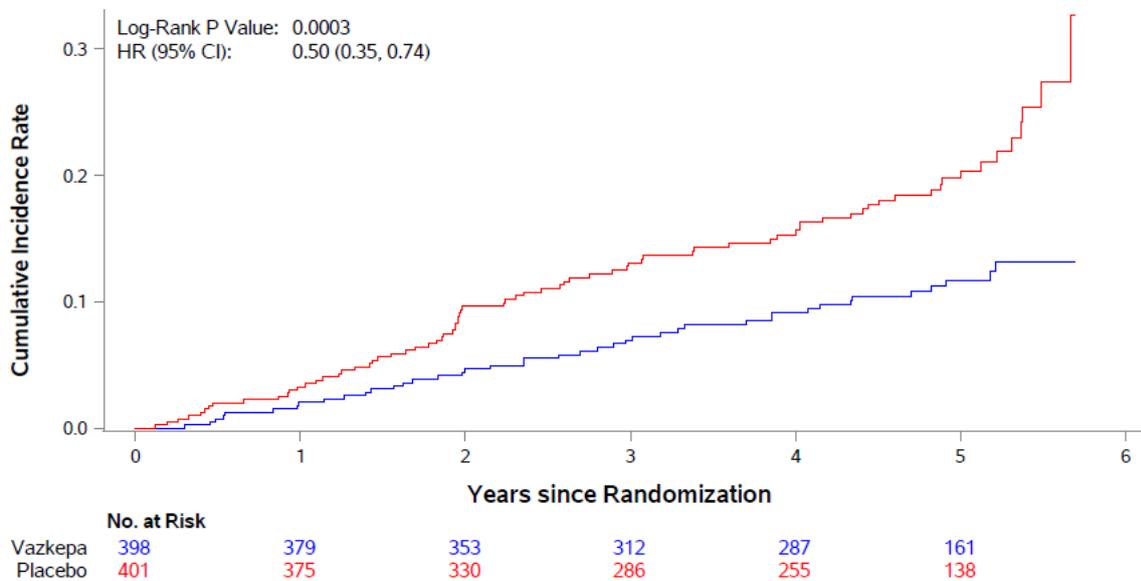


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für ethnische Gruppe: nicht-weiß

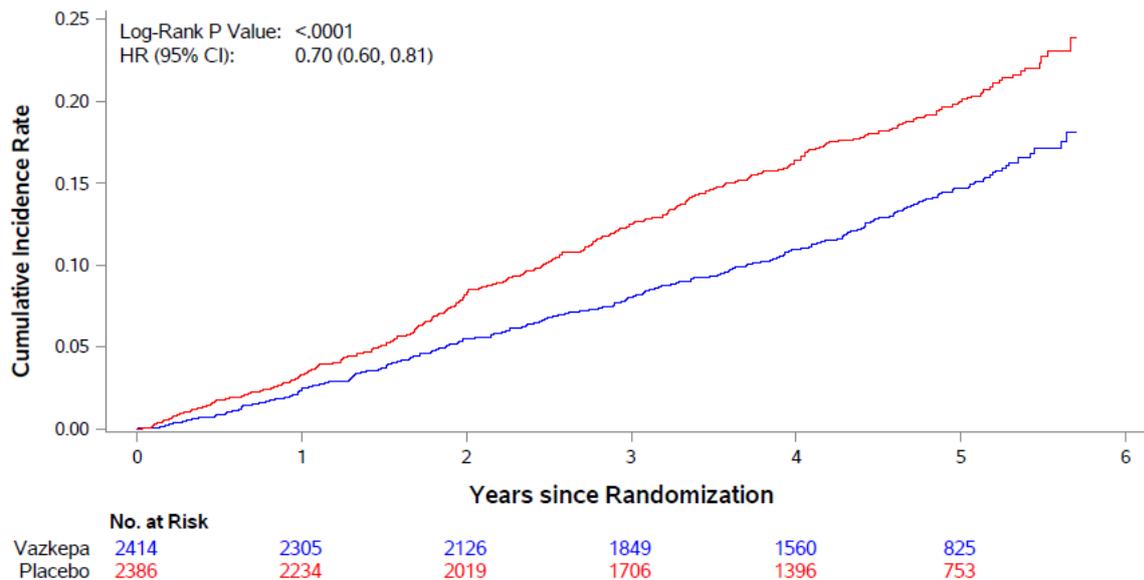


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq 40$  mg/dl bei Männern und  $\leq 50$  mg/dl bei Frauen: ja

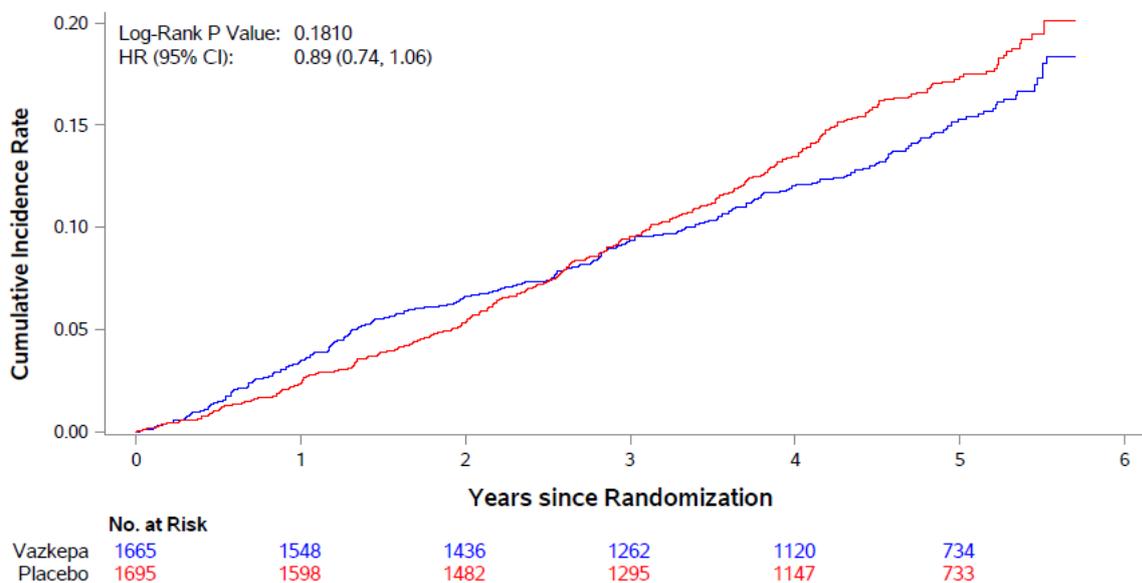


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Wert  $\leq 40$  mg/dl bei Männern und  $\leq 50$  mg/dl bei Frauen: nein

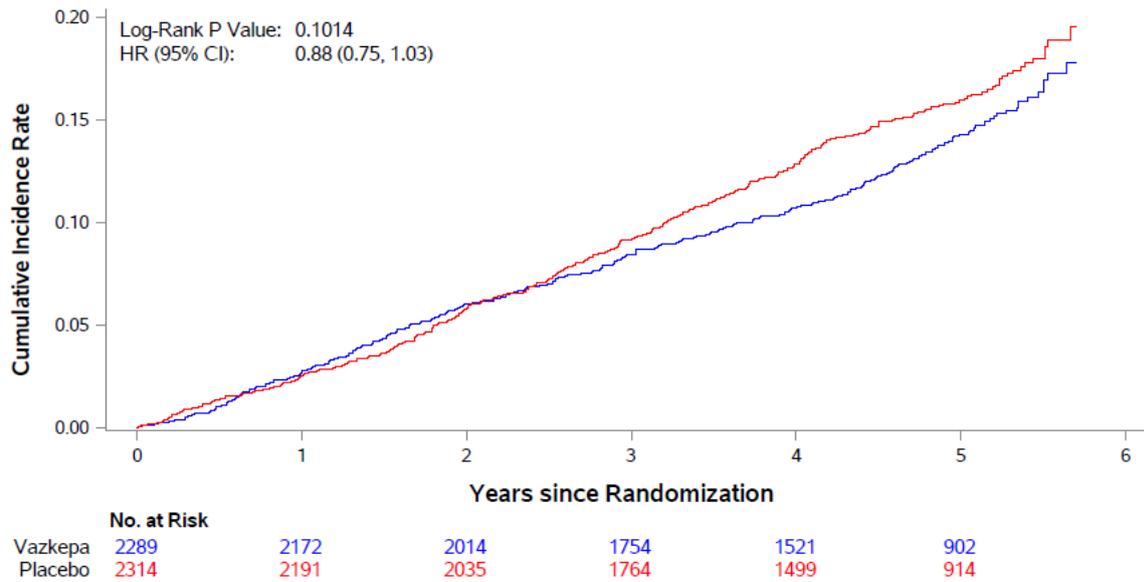


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: < 6,5 %

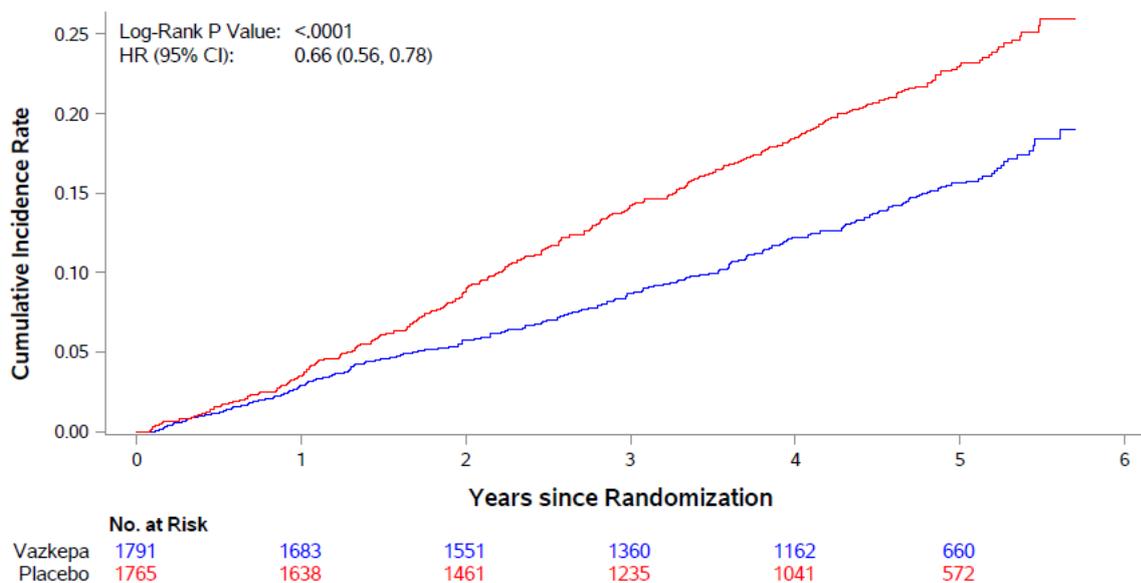


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall für HbA1c-Wert: ≥ 6,5 %

Tabelle 4-72: Ergebnisse für nicht-tödlicher Myokardinfarkt nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Alter</b>					
< 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.232	108 (4,8)	0,58 [0,46; 0,74]	<0,0001
	Placebo	2.184	177 (8,1)		
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.857	129 (6,9)	0,84 [0,67; 1,06]	0,1499
	Placebo	1.906	155 (8,1)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Das Auftreten von nicht-tödlichem Myokardinfarkt ist nur bei Patienten in der Altersgruppe < 65 Jahre in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,46; 0,74]), während in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre keine signifikante Reduktion vorliegt (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,67; 1,06]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

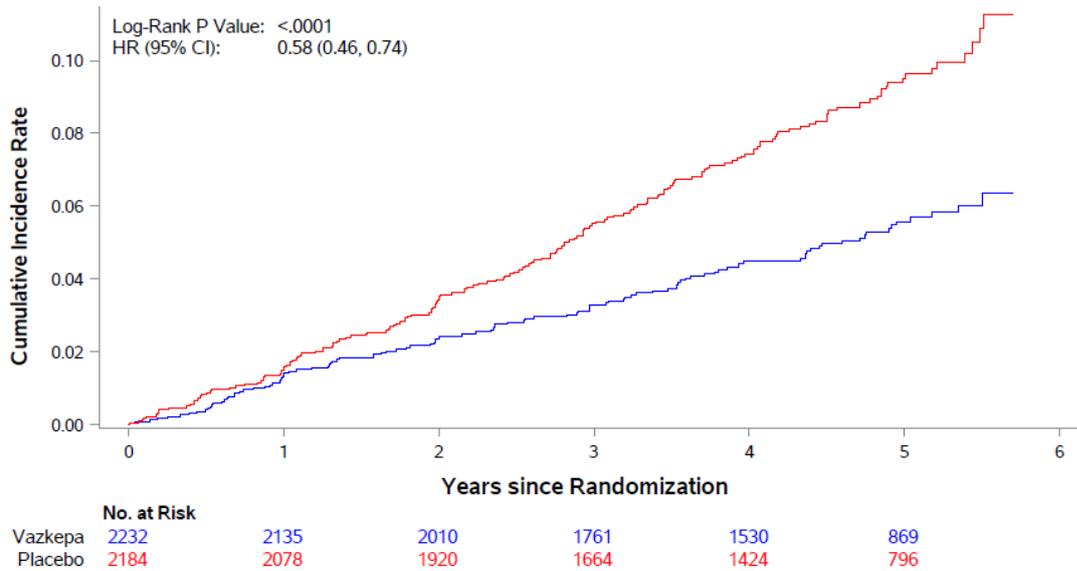


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt für Alter: < 65 Jahre

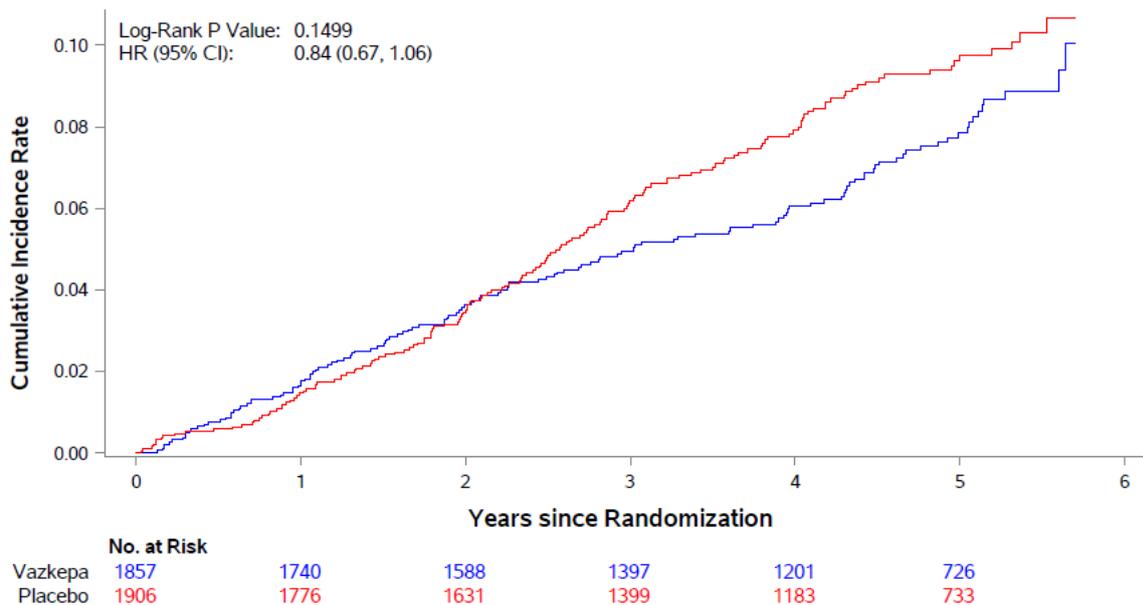


Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Myokardinfarkt für Alter:  $\geq 65$  Jahre

Tabelle 4-73: Ergebnisse für nicht-tödlicher Schlaganfall nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>HbA1c-Wert</b>					
< 6,5 %	Icosapent-Ethyl	2.289	46 (2,0)	0,95 [0,64; 1,43]	0,8219
	Placebo	2.314	48 (2,1)		
≥ 6,5 %	Icosapent-Ethyl	1.791	39 (2,2)	0,54 [0,37; 0,80]	0,0019
	Placebo	1.765	70 (4,0)		
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1C; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial					
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Das Auftreten von nicht-tödlichem Schlaganfall ist nur für die Kategorie HbA1c  $\geq$  6,5 % in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,64; 1,43]), während für die Kategorie HbA1c < 6,5 % keine signifikante Reduktion vorliegt (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,37; 0,80]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

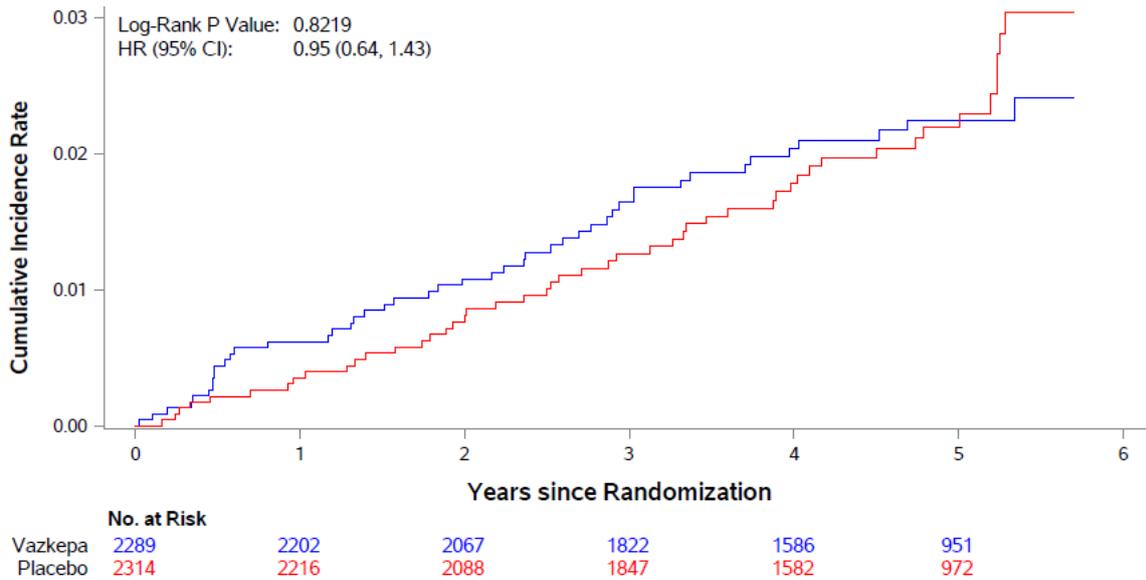


Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall für HbA1c-Wert: < 6,5 %

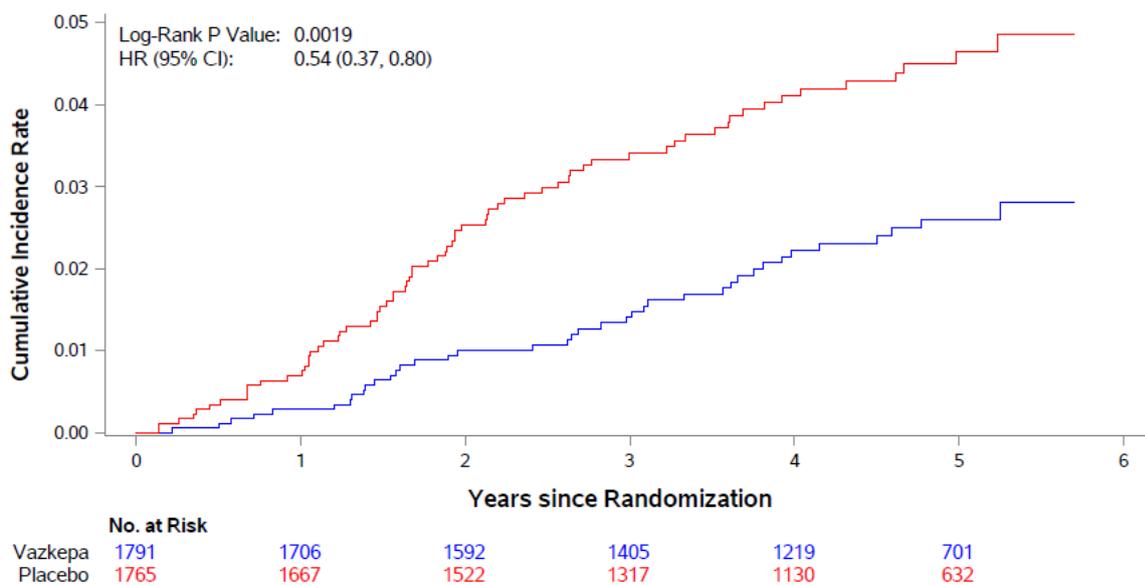


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für nicht-tödlicher Schlaganfall für HbA1c-Wert: ≥ 6,5 %

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Koronarrevaskularisation nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
				Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Alter</b>					
<65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.232	178 (8,0)	0,55 [0,46; 0,67]	<0,0001
	Placebo	2.184	300 (13,7)		
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.857	198 (10,7)	0,81 [0,67; 0,98]	0,0281
	Placebo	1.906	244 (12,8)		
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>					
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.041	193 (9,5)	0,77 [0,64; 0,93]	0,0075
	Placebo	2.057	245 (11,9)		
> 216 – ≤ 4.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.045	183 (8,9)	0,58 [0,48; 0,70]	<0,0001
	Placebo	2.032	299 (14,7)		
<b>Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	619	58 (9,4)	0,49 [0,35; 0,67]	<0,0001
	Placebo	618	114 (18,4)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.465	318 (9,2)	0,71 [0,62; 0,82]	<0,0001
	Placebo	3.471	430 (12,4)		
<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	823	79 (9,6)	0,50 [0,38; 0,65]	<0,0001
	Placebo	794	143 (18,0)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.258	296 (9,1)	0,72 [0,62; 0,84]	<0,0001
	Placebo	3.293	401 (12,2)		
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l)</b>					
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.919	165 (8,6)	0,57 [0,47; 0,70]	<0,0001
	Placebo	1.942	275 (14,2)		
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	2.167	211 (9,7)	0,76 [0,64; 0,91]	0,0029
	Placebo	2.147	269 (12,5)		
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride					
1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Für beide Alterskategorien ist Koronarrevaskularisation in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (< 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,55 [0,46; 0,67]; ≥ 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]).

Koronarrevaskularisation ist bei Patienten in beiden TG-Kategorien (≥ Median bzw. < Median) in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (TG: ≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,77 [0,64; 0,93]; TG: > 216 – ≤ 4.401 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,58 [0,48; 0,70]).

Koronarrevaskularisation ist bei Patienten mit und ohne Kombination aus höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (ja: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,35; 0,67]; nein: HR [95 %-KI]: 0,71 [0,62; 0,82]).

Koronarrevaskularisation ist bei Patienten mit und ohne TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (ja: HR [95 %-KI]: 0,50 [0,38; 0,65]; nein: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,62; 0,84]).

Für beide hsCRP-Kategorien (≤ 2 mg/l und > 2 mg/l) ist Koronarrevaskularisation in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (≤ 2 mg/l: HR [95 %-KI]: 0,57 [0,47; 0,70]; > 2 mg/l: HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

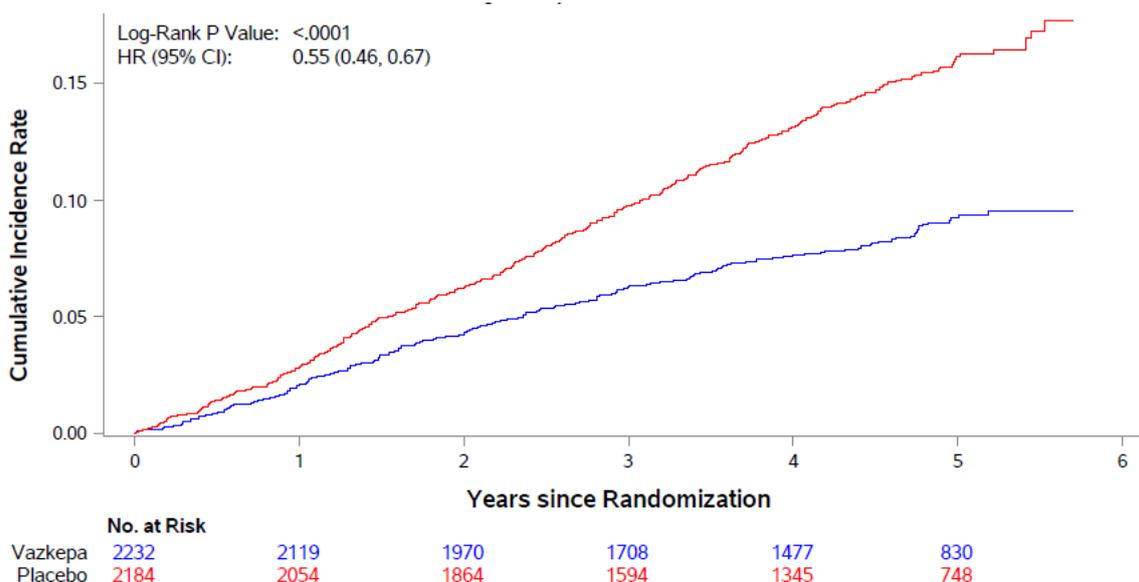


Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für Alter: < 65 Jahre

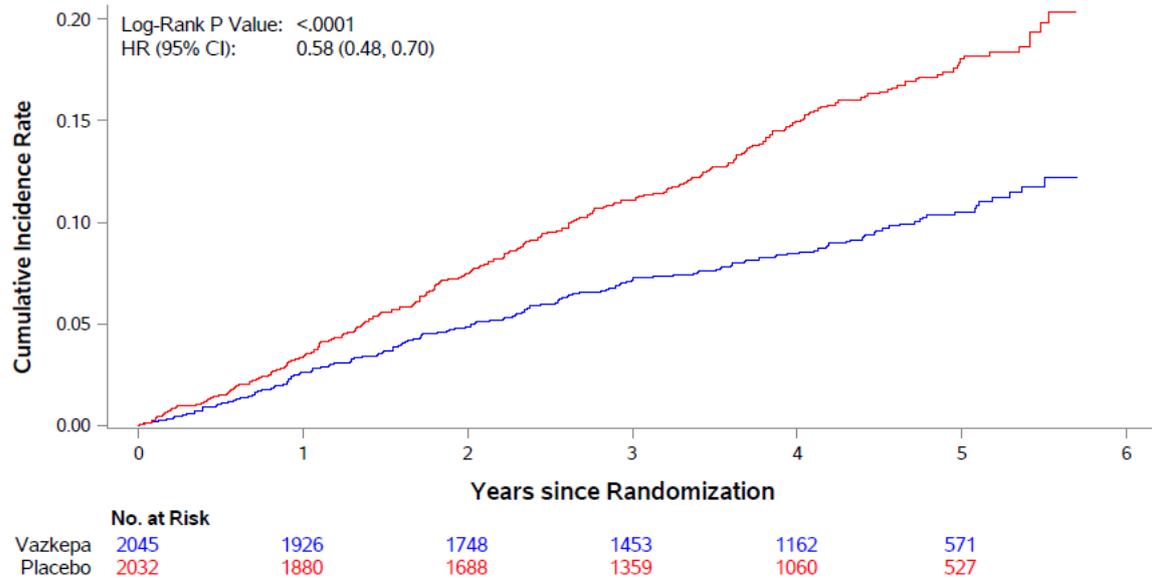


Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für Alter:  $\geq 65$  Jahre

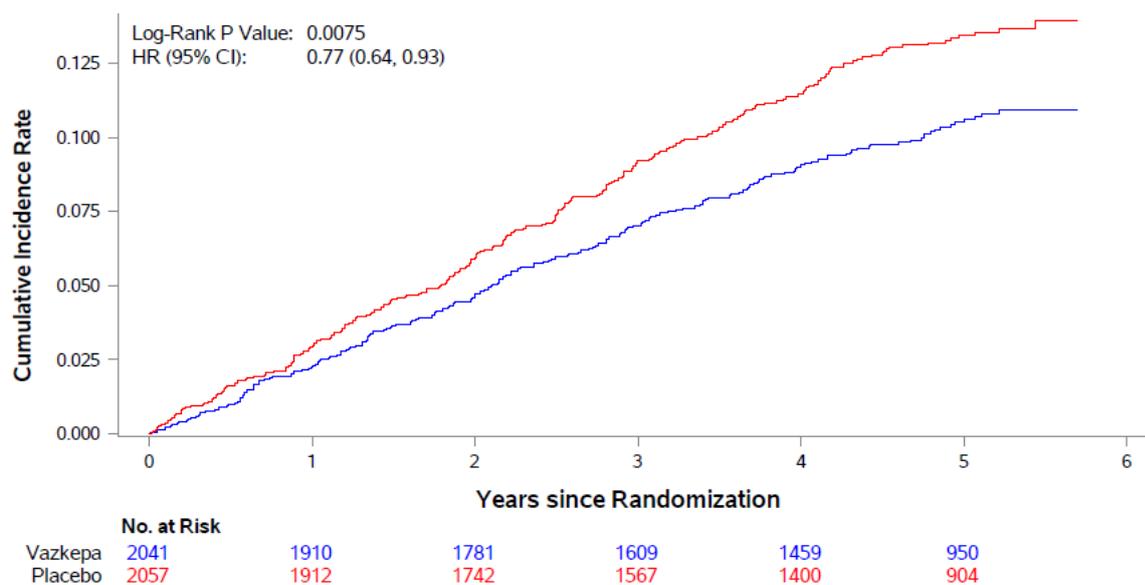


Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG:  $\geq 81,25 - \leq 216$  mg/dl (< Median)

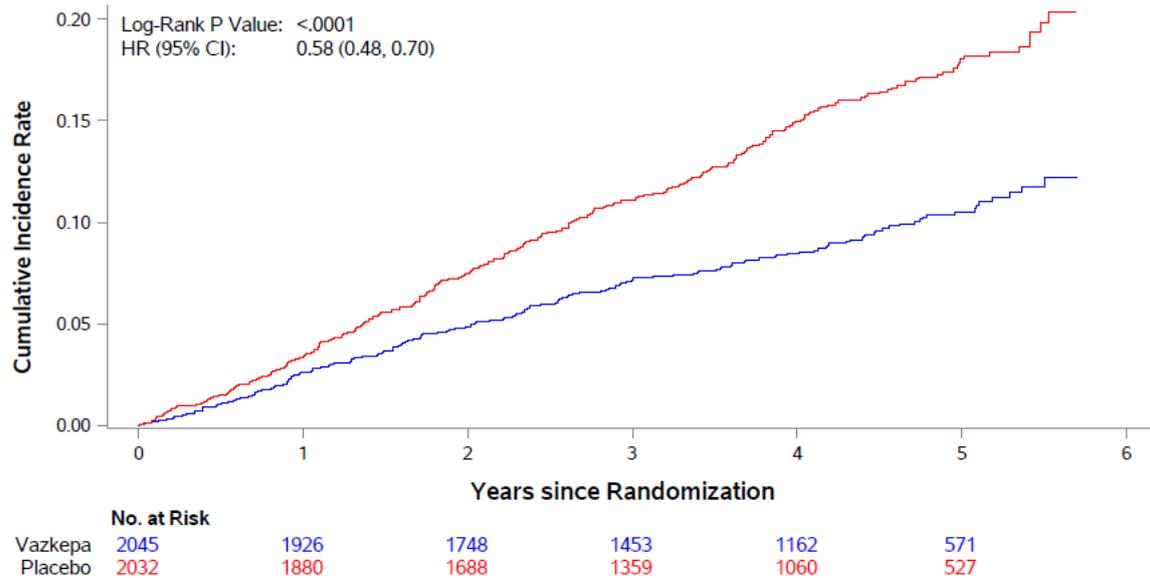


Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG:  $> 216 - \leq 4.401$  mg/dl ( $\geq$  Median)

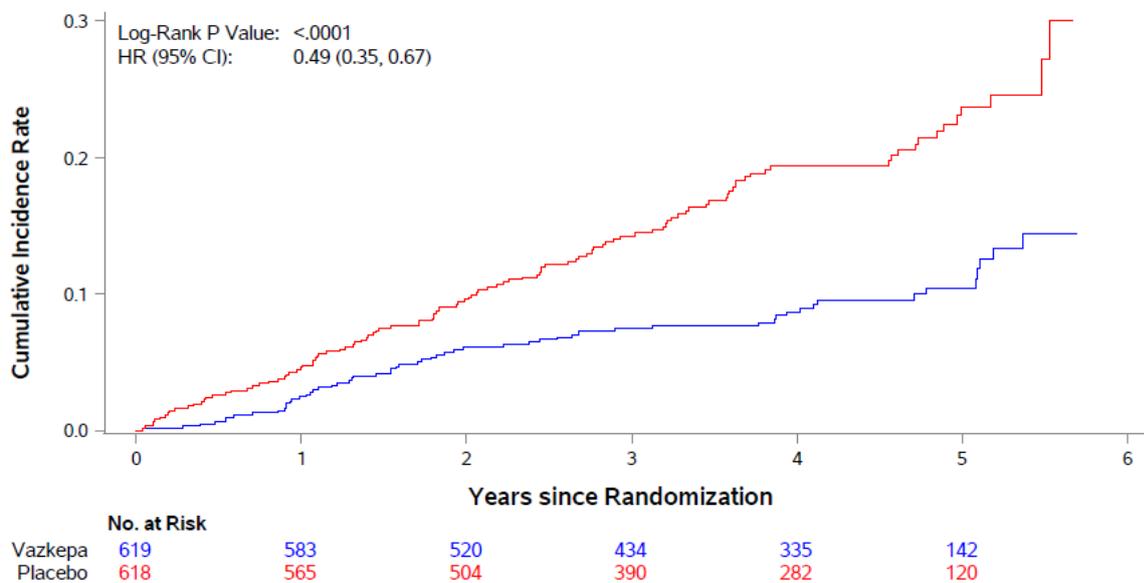


Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C: ja

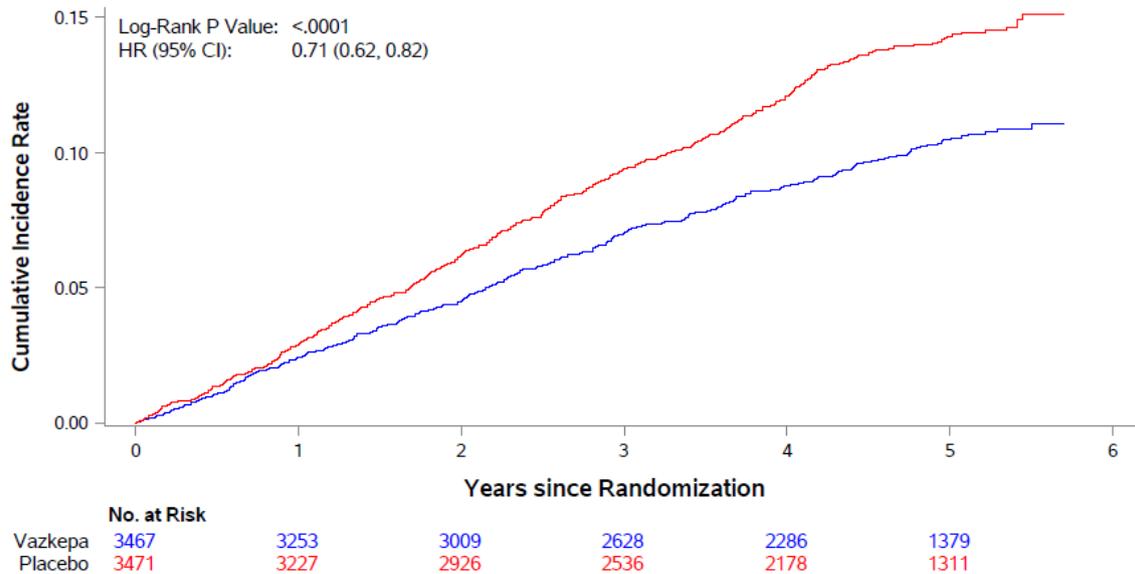


Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C: nein

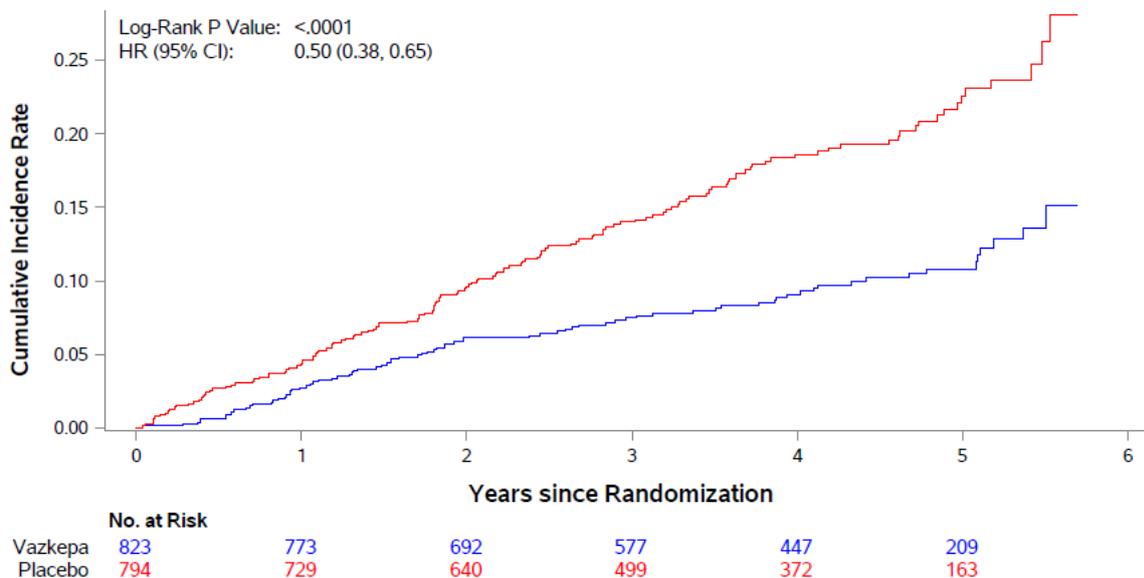


Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl: ja



Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für TG  $\geq$  200 mg/dl mit HDL-C  $\leq$  35 mg/dl: nein

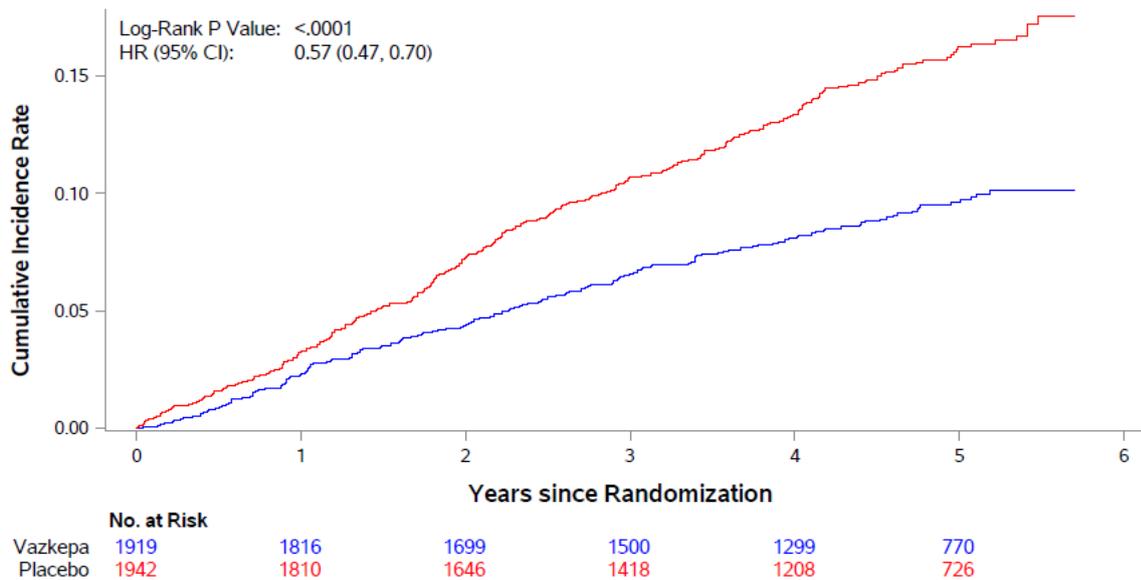


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für hsCRP:  $\leq$  2 mg/l

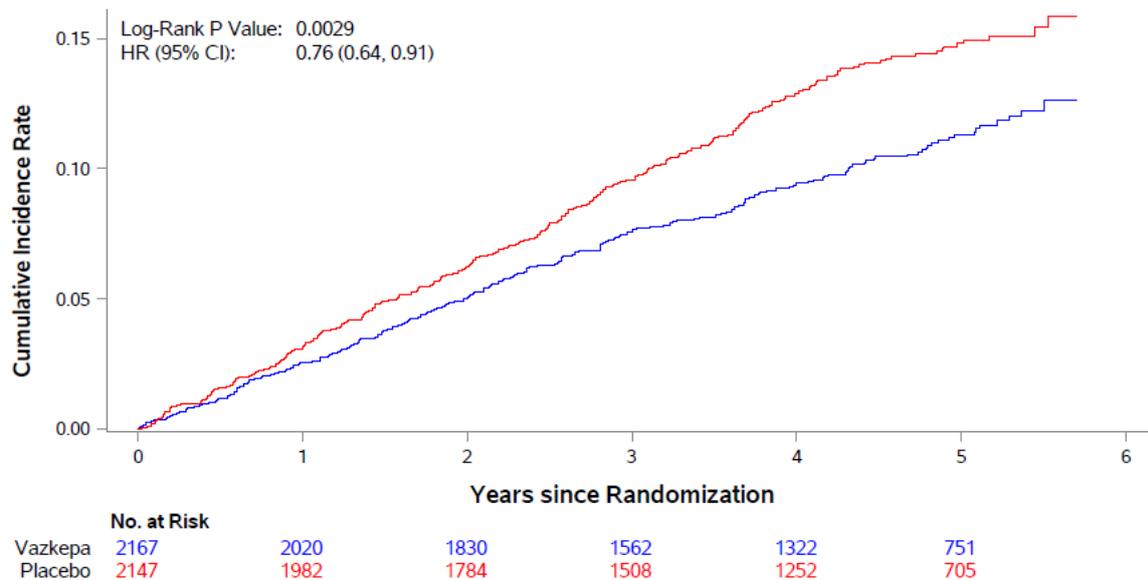


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Koronarrevaskularisation für hsCRP: > 2 mg/l

Tabelle 4-75: Ergebnisse für instabile Angina pectoris nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn</b>					
Diabetes	Icosapent-Ethyl	2.394	72 (3,0)	0,96 [0,69; 1,33]	0,8100
	Placebo	2.393	74 (3,1)		
Kein Diabetes	Icosapent-Ethyl	1.695	36 (2,1)	0,43 [0,29; 0,64]	<0,0001
	Placebo	1.694	83 (4,9)		
<b>TG (Männer nach Terzilen)</b>					
≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	972	36 (3,7)	1,13 [0,70; 1,83]	0,6038
	Placebo	971	32 (3,3)		
> 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	993	23 (2,3)	0,52 [0,31; 0,87]	0,0119
	Placebo	950	40 (4,2)		
> 253,5 – ≤ 830 mg/dl	Icosapent-Ethyl	960	26 (2,7)	0,53 [0,33; 0,85]	0,0081
	Placebo	973	49 (5,0)		
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>					
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.041	61 (3,0)	0,87 [0,62; 1,22]	0,4212

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo	
				Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>
	Placebo	2.057	71 (3,5)		
> 216 – ≤ 4.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.045	47 (2,3)	0,52 [0,37; 0,75]	0,0003
	Placebo	2.032	86 (4,2)		
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l)</b>					
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.919	42 (2,2)	0,49 [0,34; 0,71]	0,0001
	Placebo	1.942	84 (4,3)		
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	2.167	66 (3,0)	0,91 [0,65; 1,27]	0,5665
	Placebo	2.147	73 (3,4)		
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) für Männer</b>					
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.510	36 (2,4)	0,51 [0,34; 0,76]	0,0008
	Placebo	1.493	68 (4,6)		
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.415	49 (3,5)	0,91 [0,62; 1,35]	0,6444
	Placebo	1.401	53 (3,8)		
dl: Deziliter; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Instabile Angina pectoris ist bei Patienten ohne Diabetes zu Studienbeginn in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert, während dies bei Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn nicht signifikant ist (Diabetes: HR [95 %-KI]: 0,96 [0,69; 1,33]; kein Diabetes: HR [95 %-KI]: 0,43 [0,29; 0,64]).

Instabile Angina pectoris ist bei männlichen Patienten im höchsten und mittleren Terzil für TG in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (> 253,5 – ≤ 830 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,53 [0,33; 0,85] und > 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl: HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,87]), während der Effekt im niedrigsten Terzil gegengerichtet und nicht signifikant ist (≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl: HR [95 %-KI]: 1,13 [0,70; 1,83]).

Instabile Angina pectoris ist bei Patienten mit einem TG-Wert > Median (im Bereich von > 216 – ≤ 4.401 mg/dl) in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,37; 0,75]), während der Effekt bei Patienten mit einem TG-Wert < Median (im Bereich von ≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl) nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,62; 1,22]).

Für die Kategorie hsCRP ( $\leq 2$  mg/l und  $> 2$  mg/l) ist instabile Angina pectoris in der Kategorie mit niedrigen hsCRP-Werten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert ( $\leq 2$  mg/l: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,71]), während der Effekt in der Kategorie mit einem hsCRP-Wert  $> 2$  mg/l nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,65; 1,27]).

Für die Kategorie hsCRP ( $\leq 2$  mg/l und  $> 2$  mg/l) bei männlichen Patienten ist instabile Angina pectoris bei männlichen Patienten aus der Kategorie mit hsCRP-Wert  $\leq 2$  mg/l in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert ( $\leq 2$  mg/l: HR [95 %-KI]: 0,51 [0,34; 0,76]), während der Effekt bei hsCRP-Wert  $> 2$  mg/l nicht signifikant ist ( $> 2$  mg/l: HR [95 %-KI]: 0,91 [0,62; 1,35]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

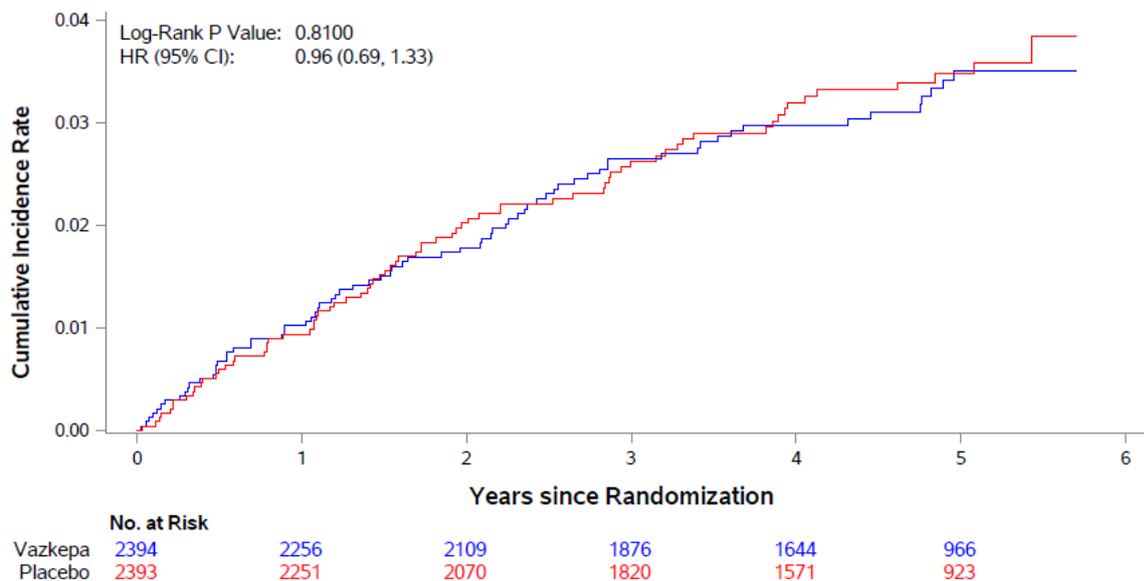


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn: Diabetes

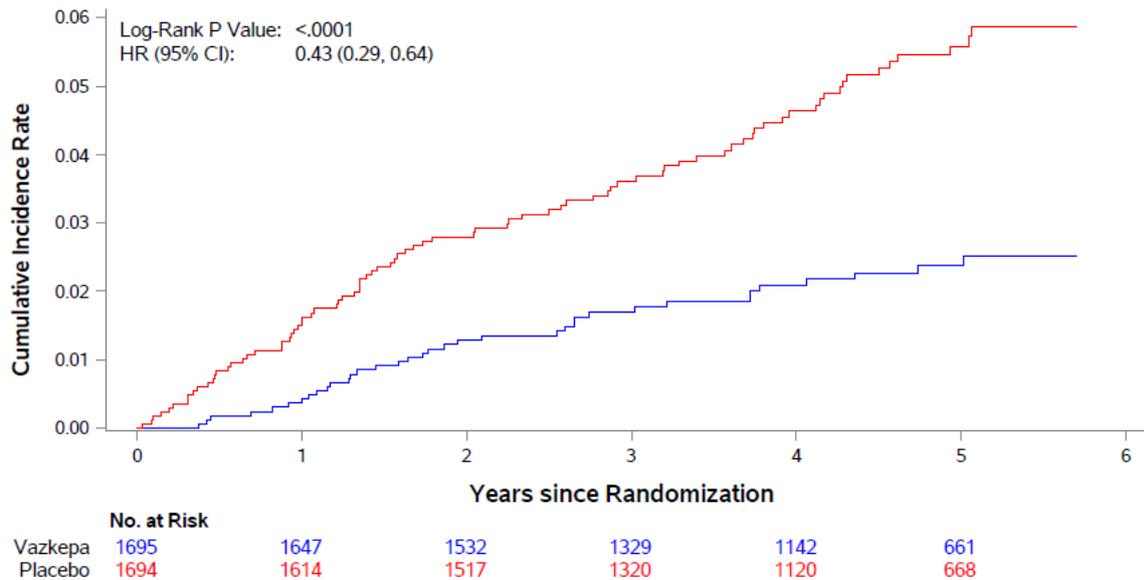


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn: kein Diabetes

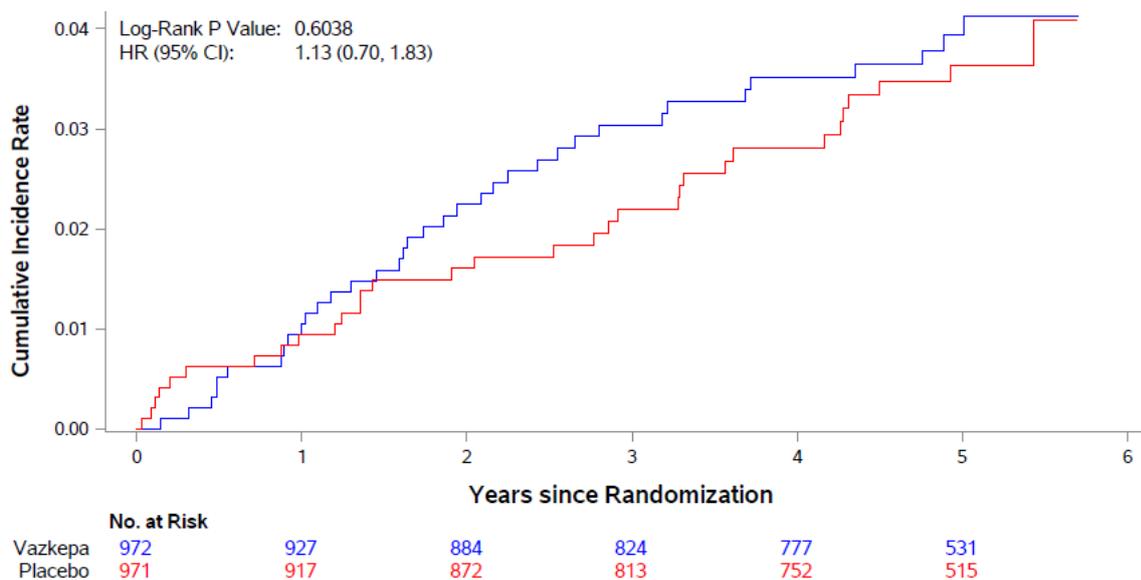


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen):  $\geq 81,25$  –  $\leq 191,5$  mg/dl

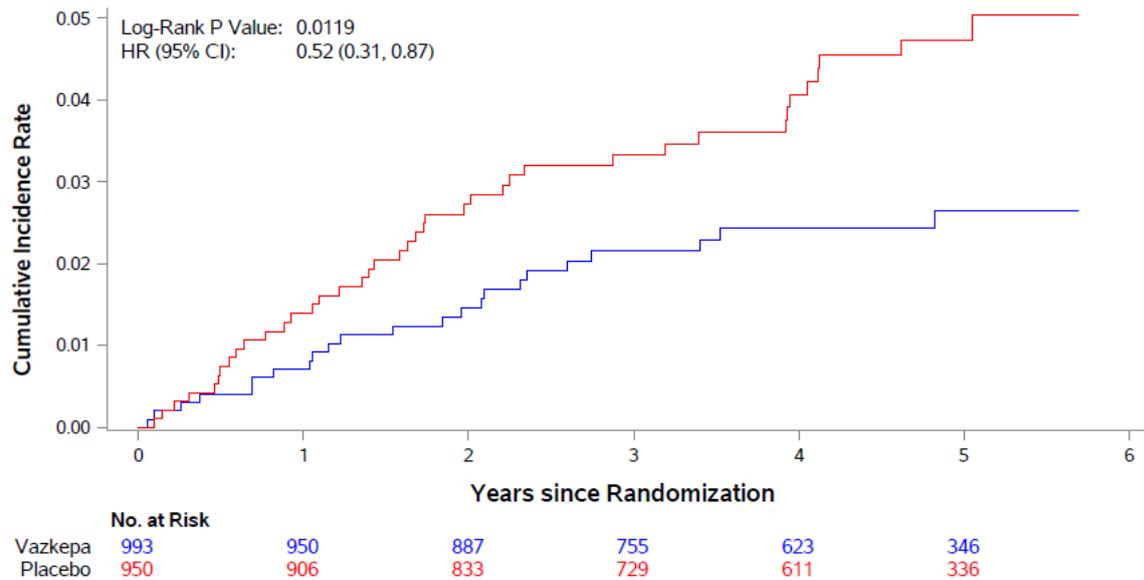


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen): > 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl

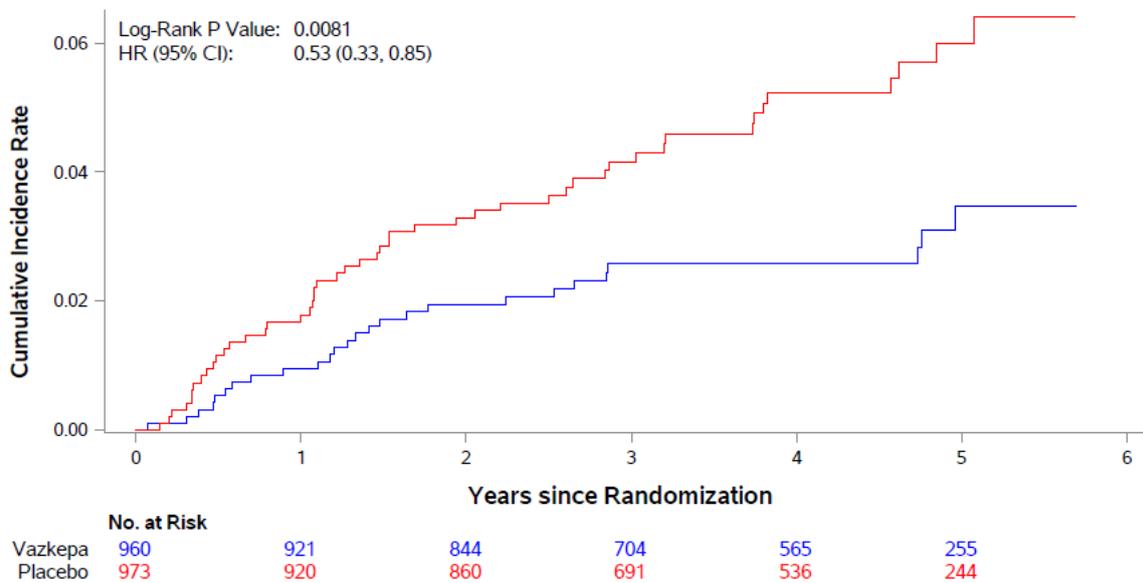


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG (Männer nach Terzilen): > 253,5 – ≤ 830 mg/dl

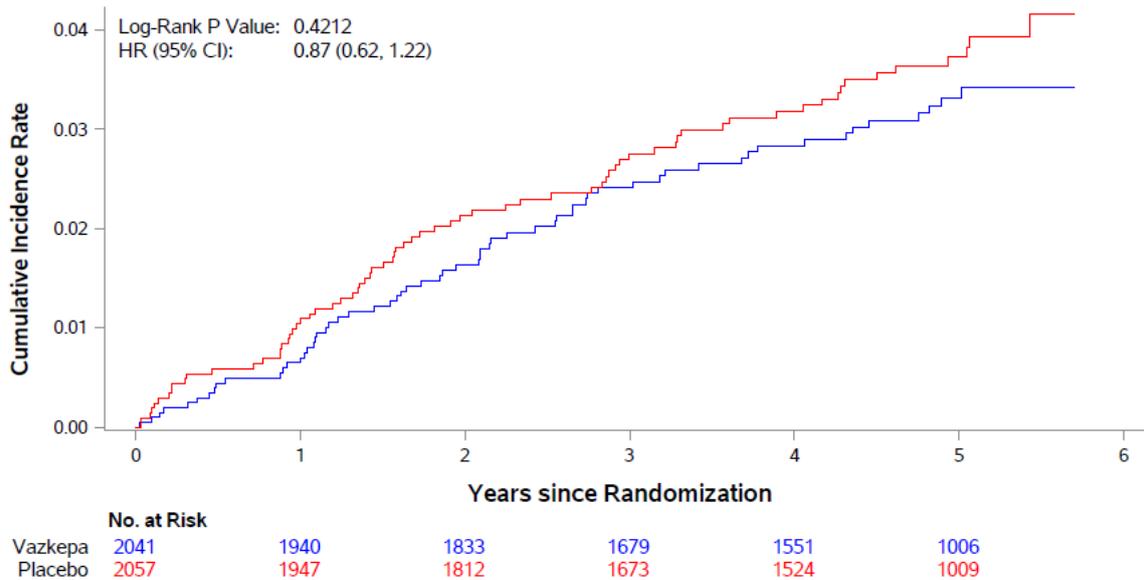


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG  $\geq$  Median und TG  $<$  Median:  $<$  Median ( $\geq 81,25 - \leq 216$  mg/dl)

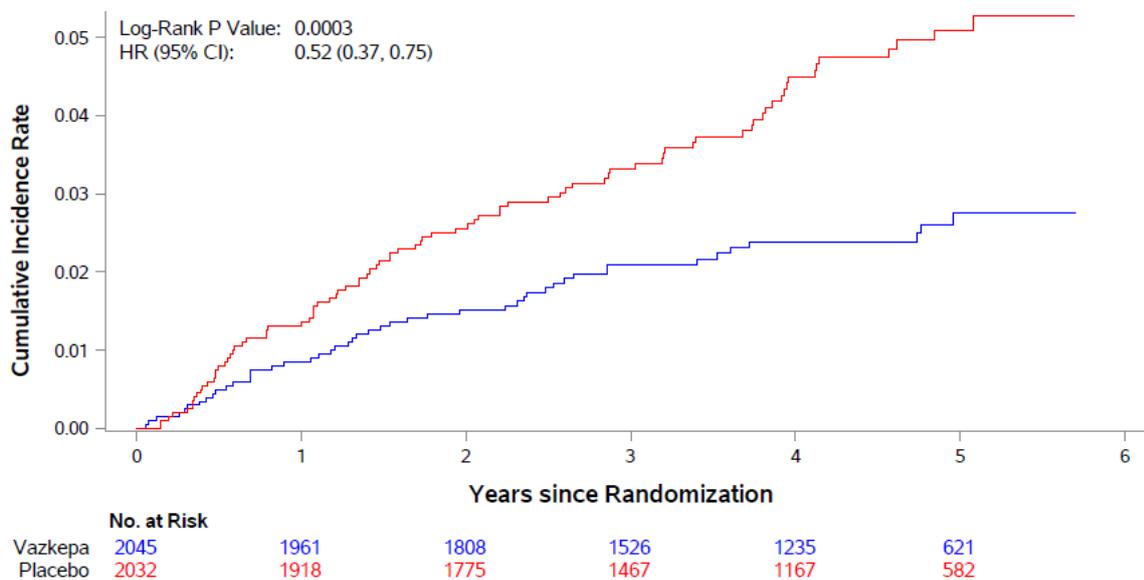


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für TG  $\geq$  Median und TG  $<$  Median:  $\geq$  Median ( $> 216 - \leq 4,401$  mg/dl)

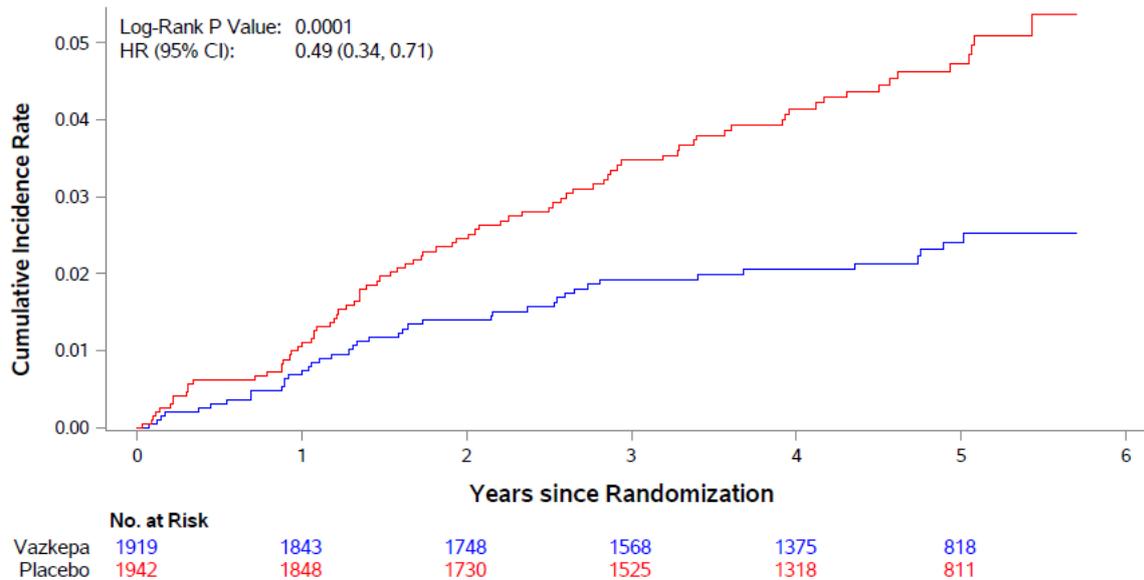


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP: ≤ 2 mg/l

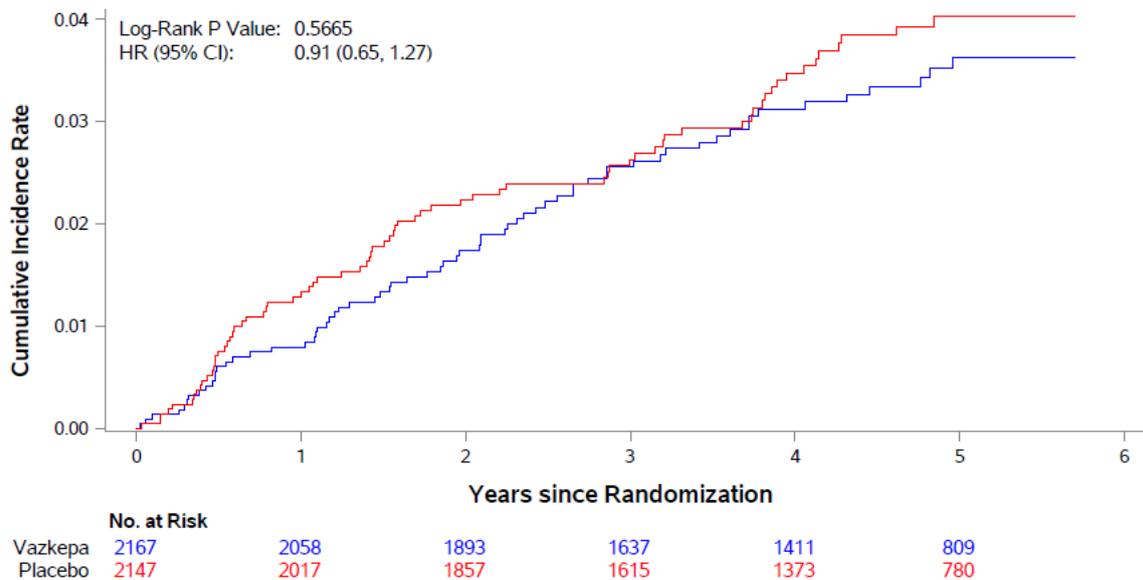


Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP: > 2 mg/l

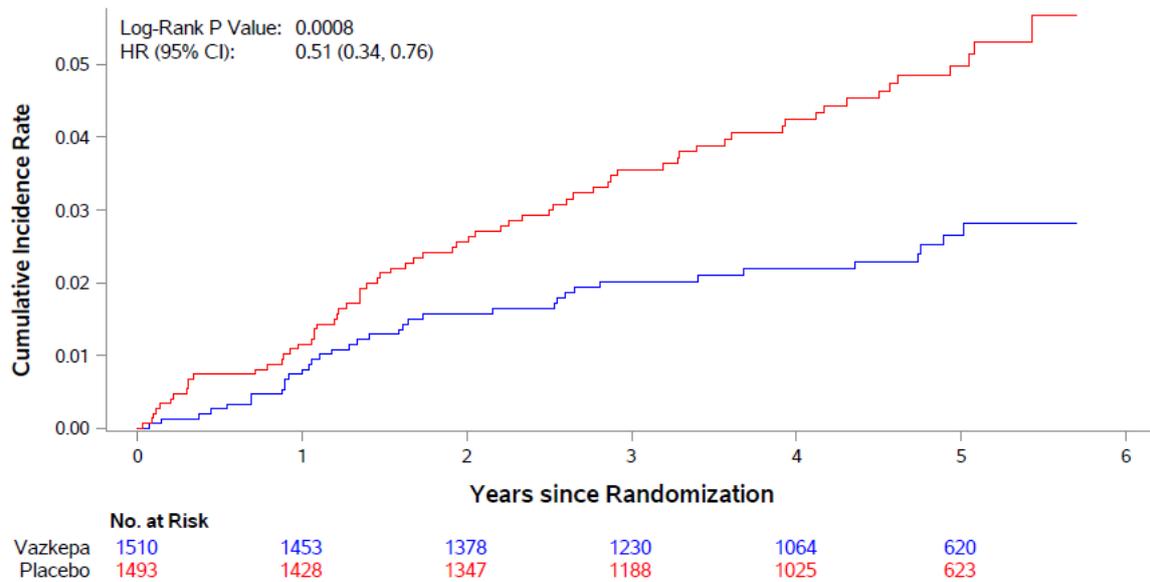


Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP bei Männern:  $\leq 2$  mg/l

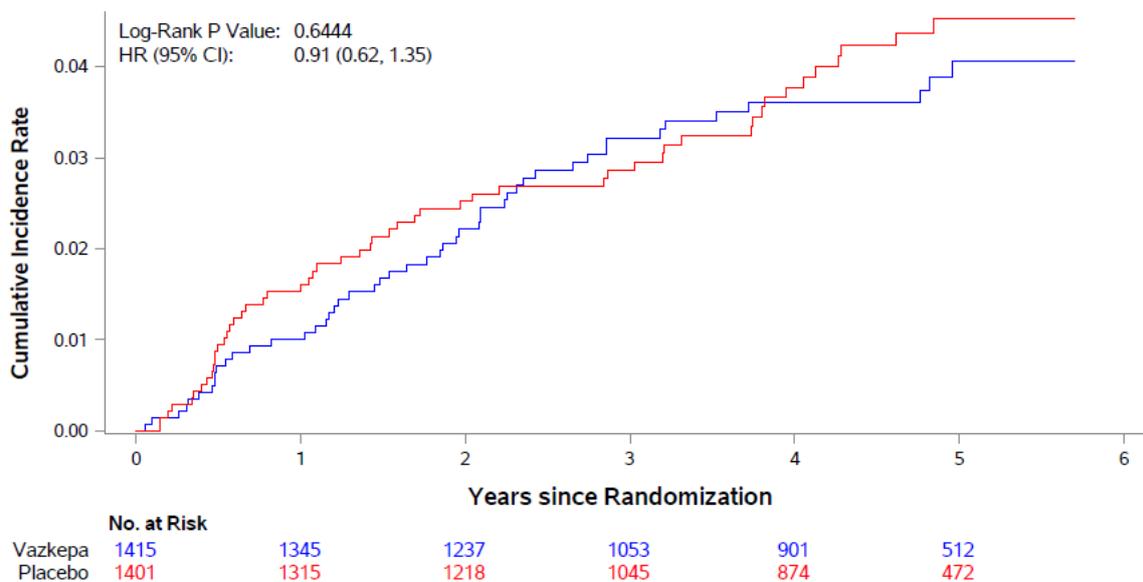


Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für instabile Angina pectoris für hsCRP bei Männern:  $> 2$  mg/l

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt vs. Placebo		
			Hazard Ratio <sup>1</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>1</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>					
<b>Geografische Region</b>					
Westliche Länder	Icosapent-Ethyl	2.906	153 (5,3)	1,10 [0,87; 1,38]	0,4185
	Placebo	2.905	137 (4,7)		
Osteuropa	Icosapent-Ethyl	1.053	35 (3,3)	2,06 [1,15; 3,68]	0,0125
	Placebo	1.053	17 (1,6)		
Asien-Pazifik	Icosapent-Ethyl	130	0 (0,0)	1,00 [1,00; 1,00]	–
	Placebo	132	0 (0,0)		
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>					
Ja	Icosapent-Ethyl	387	34 (8,8)	2,31 [1,25; 4,26]	0,0057
	Placebo	388	15 (3,9)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.702	154 (4,2)	1,09 [0,87; 1,37]	0,4662
	Placebo	3.702	139 (3,8)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Hazard Ratio und p-Wert (zwei-seitig) berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell, das um die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde.					

Das Risiko für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, ist für eine Behandlung mit Icosapent-Ethyl im Vergleich mit Placebo signifikant höher bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und nicht-signifikant bei Patienten ohne eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (ja: HR [95 % KI]: 2,31 [1,25; 4,26]; nein: HR [95 % KI]: 1,09 [0,87; 1,37]). Das Risiko ist auch signifikant erhöht für Patienten aus Osteuropa, während es für Patienten aus anderen geografischen Regionen nicht signifikant unterschiedlich ist (Osteuropa: HR [95 % KI]: 2,06 [1,15; 3,68], Westliche Länder: HR [95 % KI]: 1,10 [0,87; 1,38], Asien-Pazifik: HR [95 % KI]: 1,00 [1,00; 1,00]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

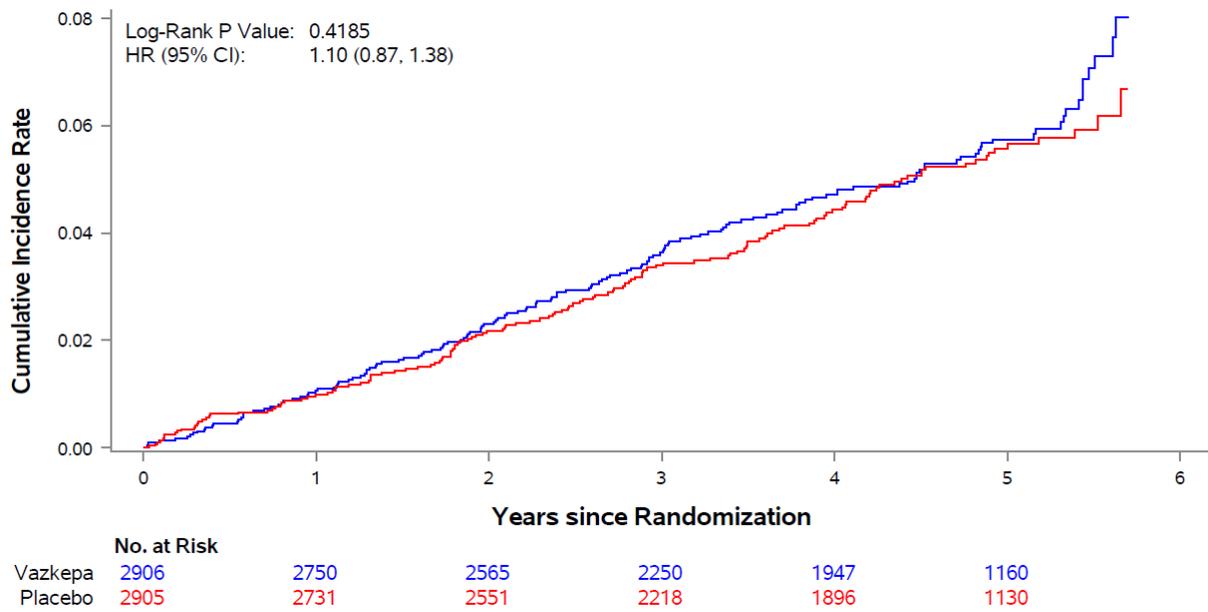


Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, für westliche Länder

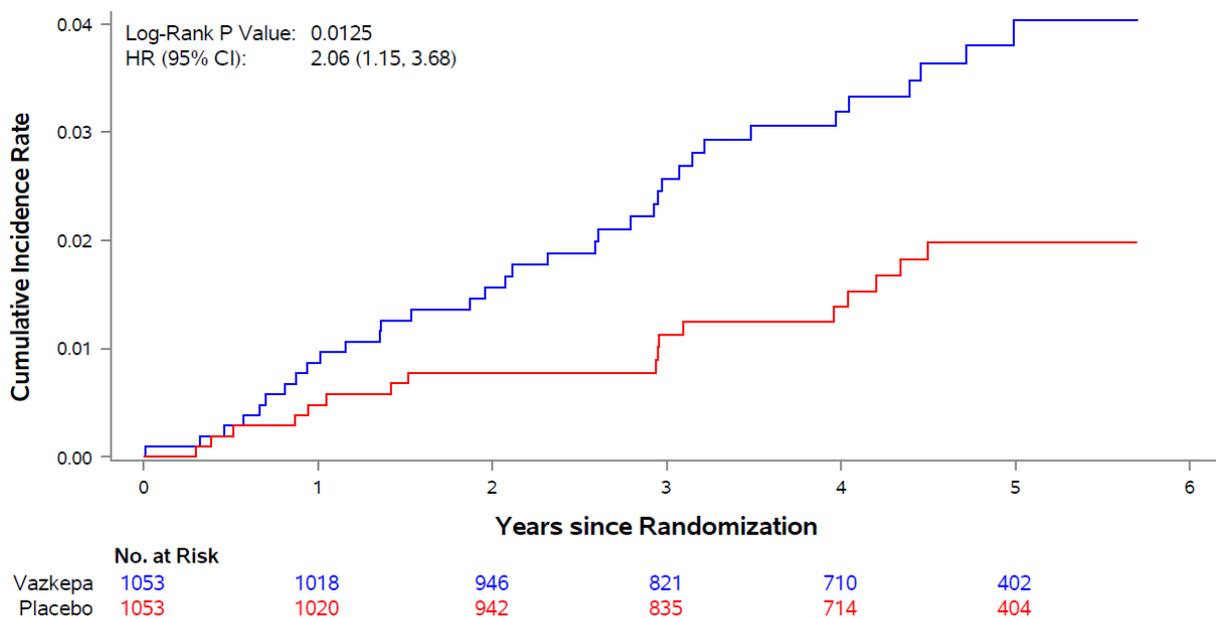


Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, für Osteuropa

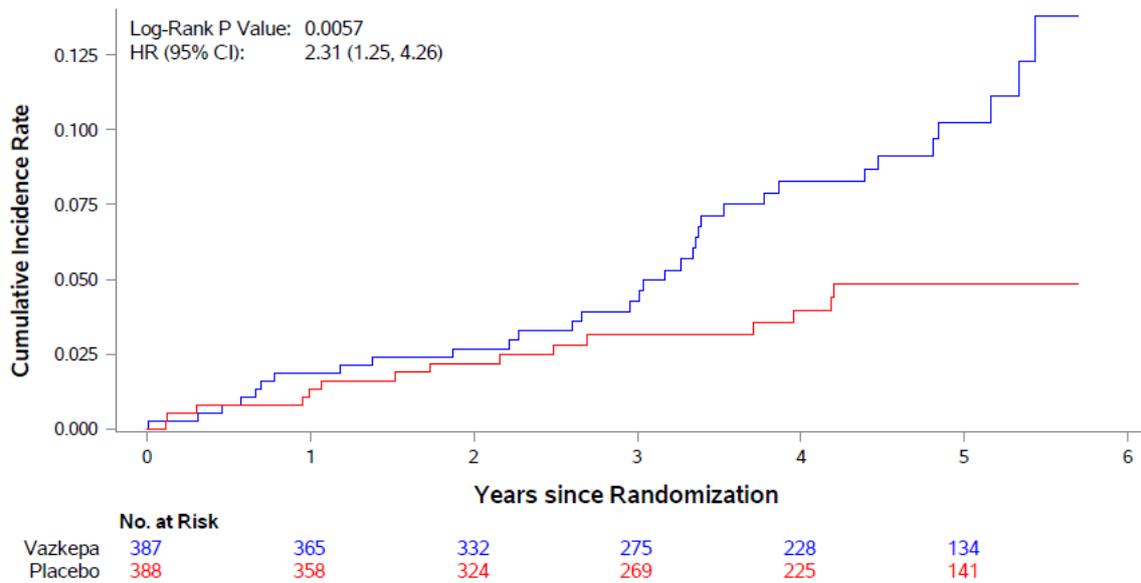


Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, für periphere arterielle Verschlusskrankheit: ja

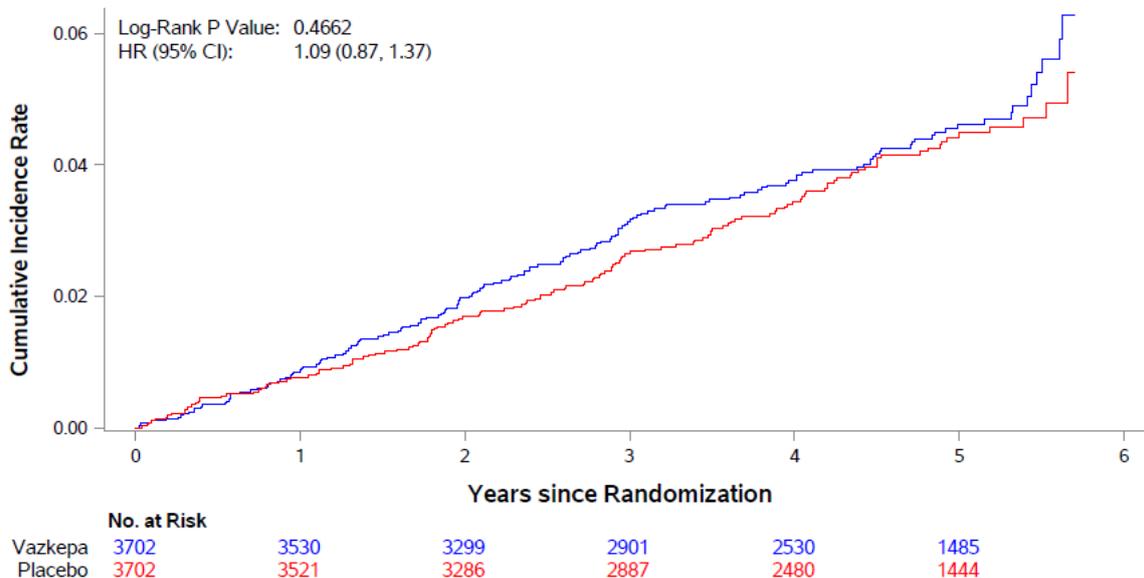


Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve mit stratifizierten Analysen des Log-Rank Tests und Hazard Ratio (95 %-KI) für Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung von  $\geq 24$  Stunden erforderten, für periphere arterielle Verschlusskrankheit: nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Nüchtern-Triglyceride nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	TG (mmol/l) zu Studien- beginn	TG (mmol/l) letzter Wert in der Studie	Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung von Stu- dienbeginn zum letzten Wert in der Studie	Behandlungseffekt vs. Placebo Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung		
		Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung (Q1; Q3)	Medianer Unterschied 95 %-KI <sup>1</sup>	p-Wert <sup>2</sup>	
<b>REDUCE-IT (ITT-Population)</b>							
<b>Alter</b>							
<65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.166	2,5 (2,0, 3,2)	2,0 (1,5; 2,8)	P: -19,6 (-39,8; 7,9)	P: -11,8 [-14,1; -9,6]	P: <0,0001
	Placebo	2.128	2,5 (2,0, 3,2)	2,3 (1,7; 3,3)	P: -7,3 (-30,2; 25,2)		
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.803	2,4 (2,0; 3,0)	1,8 (1,4; 2,4)	P: -23,9 (-40,9; -2,0)	P: -16,7 [-18,9; -14,5]	P: <0,0001
	Placebo	1.845	2,4 (1,9; 3,0)	2,2 (1,7; 3,0)	P: -5,8 (-27,7; 18,9)		
<b>TG (nach Terzilen)</b>							
≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.340	1,8 (1,7; 2,0)	1,5 (1,2; 2,0)	A: -0,3 (-0,6; 0,2)	A: -0,3 [-0,3; -0,2]	A: <0,0001
	Placebo	1.345	1,8 (1,6; 2,0)	1,8 (1,4; 2,4)	A: 0,0 (-0,3; 0,6)		
> 190 – ≤ 250 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.335	2,5 (2,3; 2,6)	1,9 (1,5; 2,6)	A: -0,5 (-1,0; 0,1)	A: -0,3 [-0,4; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.287	2,4 (2,3; 2,6)	2,3 (1,7; 2,9)	A: -0,2 (-0,7; 0,5)		
> 250 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.294	3,4 (3,1; 4,0)	2,5 (1,9; 3,4)	A: -1,0 (-1,7; -0,2)	A: -0,5 [-0,6; -0,4]	A: <0,0001
	Placebo	1.341	3,4 (3,1; 3,9)	2,9 (2,2; 4,0)	A: -0,5 (-1,4; 0,5)		
<b>TG (Männer nach Terzilen)</b>							
≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	952	1,9 (1,7; 2,0)	1,5 (1,2; 2,0)	A: -0,3 (-0,6; 0,2)	A: -0,3 [-0,4; -0,2]	A: <0,0001
	Placebo	946	1,8 (1,7; 2,0)	1,8 (1,4; 2,4)	A: 0,0 (-0,4; 0,6)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	TG (mmol/l) zu Studien- beginn	TG (mmol/l) letzter Wert in der Studie	Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung von Stu- dienbeginn zum letzten Wert in der Studie	Behandlungseffekt vs. Placebo Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung	
			Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung (Q1; Q3)	Medianer Unterschied 95 %-KI <sup>1</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
> 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	969	2,5 (2,3; 2,6)	1,9 (1,4; 2,5)	A: -0,6 (-1,0; 0,1)	A: -0,4 [-0,4; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	925	2,5 (2,3; 2,7)	2,3 (1,7; 3,0)	A: -0,2 (-0,7; 0,5)		
> 253,5 – ≤ 830 mg/dl	Icosapent-Ethyl	931	3,5 (3,1; 4,0)	2,5 (1,8; 3,4)	A: -1,1 (-1,8; -0,3)	A: -0,5 [-0,6; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	946	3,4 (3,1; 4,0)	2,9 (2,1; 4,0)	A: -0,6 (-1,4; 0,4)		
<b>RLP-C (nach Terzilen)</b>							
≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.311	1,8 (1,6; 2,0)	1,5 (1,2; 2,0)	A: -0,3 (-0,6; 0,2)	A: -0,3 [-0,4; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.326	1,8 (1,6; 2,0)	1,9 (1,4; 2,4)	A: 0,0 (-0,3; 0,6)		
> 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.353	2,4 (2,3; 2,6)	1,9 (1,4; 2,6)	A: -0,5 (-1,0; 0,1)	A: -0,3 [-0,4; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.295	2,4 (2,3; 2,6)	2,3 (1,7; 3,0)	A: -0,2 (-0,7; 0,5)		
> 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.297	3,4 (3,1; 4,0)	2,5 (1,9; 3,4)	A: -1,0 (-1,6; -0,2)	A: -0,4 [-0,5; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.343	3,4 (3,0; 3,9)	2,9 (2,2; 3,9)	A: -0,5 (-1,4; 0,5)		
<b>TG ≥ 200 mg/dl und TG &lt; 200 mg/dl</b>							
≥ 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.412	2,9 (2,5; 3,5)	2,2 (1,7; 3,1)	P: -22,4 (-41,3; 0,7)	P: -15,4 [-17,7; -13,2]	P: <0,0001
	Placebo	2.397	2,9 (2,5; 3,5)	2,6 (2,0; 3,5)	P: -6,5 (-29,4; 22,8)		
< 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.557	1,9 (1,7; 2,1)	1,6 (1,2; 2,0)	P: -20,6 (-39,4; 6,1)	P: -12,9 [-15,1; -10,7]	P: <0,0001
	Placebo	1.576	1,9 (1,7; 2,1)	1,9 (1,4; 2,5)	P: -6,6 (-28,7; 22,2)		
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>							
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.980	2,0 (1,7; 2,2)	1,6 (1,3; 2,1)	A: -0,3 (-0,7; 0,2)	A: -0,3 [-0,4; -0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.997	2,0 (1,7; 2,2)	1,9 (1,5; 2,6)	A: 0,0 (-0,4; 0,6)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	TG (mmol/l) zu Studien- beginn	TG (mmol/l) letzter Wert in der Studie	Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung von Stu- dienbeginn zum letzten Wert in der Studie	Behandlungseffekt vs. Placebo Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung	
			Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung (Q1; Q3)	Medianer Unterschied 95 %-KI <sup>1</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
> 216 – ≤ 4.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.989	3,1 (2,7; 3,6)	2,3 (1,7; 3,2)	A: –0,8 (–1,5; –0,1)	A: –0,4 [–0,5; –0,3]	A: <0,0001
	Placebo	1.976	3,1 (2,7; 3,7)	2,7 (2,1; 3,7)	A: –0,4 (–1,2; 0,5)		
<b>Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	600	3,6 (3,1; 4,3)	2,6 (1,9; 3,8)	A: –1,0 (–1,7; –0,1)	A: –0,5 [–0,6; –0,3]	A: <0,0001
	Placebo	600	3,5 (3,1; 4,1)	3,1 (2,3; 4,2)	A: –0,5 (–1,4; 0,6)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.367	2,3 (1,9; 2,7)	1,8 (1,4; 2,5)	A: –0,5 (–0,9; 0,1)	A: –0,3 [–0,4; –0,3]	A: <0,0001
	Placebo	3.373	2,3 (1,9; 2,8)	2,2 (1,6; 2,9)	A: –0,1 (–0,6; 0,5)		
<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	797	3,0 (2,6; 3,8)	2,4 (1,8; 3,4)	P: –23,9 (–42,4; 3,5)	P: –10,6 [–14,2; –7,0]	P: <0,0001
	Placebo	770	3,1 (2,6; 3,8)	2,8 (2,1; 3,8)	P: –11,9 (–33,7; 17,2)		
Nein	Icosapent-Ethyl	3.167	2,3 (1,9; 2,8)	1,8 (1,4; 2,5)	P: –21,1 (–39,8; 3,5)	P: –14,9 [–16,7; –13,2]	P: <0,0001
	Placebo	3.201	2,3 (1,9; 2,9)	2,2 (1,6; 3,0)	P: –5,3 (–27,9; 23,5)		
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) für Frauen</b>							
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	397	2,3 (1,9; 2,8)	1,9 (1,3; 2,5)	A: –0,5 (–0,9; 0,0) P: –20,7 (–38,7; 0,0)	A: –0,4 [–0,6; –0,3] P: –18,0 [–22,9; –13,4]	A: <0,0001 P: <0,0001
	Placebo	438	2,3 (1,9; 2,9)	2,3 (1,7; 3,1)	A: –0,0 (–0,6; 0,6) P: –1,9 (–25,1; 28,1)		
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	720	2,4 (2,0; 3,0)	2,0 (1,5; 2,8)	A: –0,4 (–0,9; 0,3) P: –17,7 (–36,4; 9,7)	A: –0,3 [–0,3; –0,2] P: –10,2 [–13,7; –6,6]	A: <0,0001 P: <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	TG (mmol/l) zu Studien- beginn	TG (mmol/l) letzter Wert in der Studie	Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung von Stu- dienbeginn zum letzten Wert in der Studie	Behandlungseffekt vs. Placebo Absolute (A)/ prozentuale (P) Änderung	
		Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung (Q1; Q3)	Medianer Unterschied 95 %-KI <sup>1</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
Placebo	718	2,4 (2,0; 3,0)	2,2 (1,7; 3,1)	A: -0,1 (-0,7; 0,5) P: -5,3 (-26,9; 20,9)		

A: Absolute; dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; N: Zahl der Patienten; P: Prozentual; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; Q: Quartil; TG: Triglycerid

1: Basierend auf Hodges-Lehmann-Schätzung  
2: P-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest

Für beide Alterskategorien ist die mediane prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant negativ (< 65 Jahre: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -11,8 [-14,1, -9,6]; ≥ 65 Jahre: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -16,7 [-18,9; -14,5]). Dies gilt auch für beide TG-Kategorien (≥ 200 mg/dl und < 200 mg/dl) (≥ 200 mg/dl: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -15,4 [-17,7, -13,2]; < 200 mg/dl: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -12,9 [-15,1; -10,7]) sowie für beide Kategorien der TG-Werte ≥ 200 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 35 mg/dl (ja: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -10,6 [-14,2; -7,0]; nein: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -14,9 [-16,7; -13,2]).

Die mediane absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant negativ für alle TG-Kategorien (Terzile) (≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,3, -0,2]; > 190 – ≤ 250 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4, -0,3]; und > 250 – ≤ 1.401 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,5 [-0,6; -0,4]), alle TG-Terzile bei Männern (≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4, -0,2]; > 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,4 [-0,4, -0,3]; und > 253,5 – ≤ 830 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,5 [-0,6; -0,3]), für alle drei RLP-C-Kategorien (nach Terzil) (≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4, -0,3]; > 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4, -0,3]; und > 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,3]), für beide TG-Kategorien unter und über dem Medianwert (≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl und > 216 – ≤ 4.401 mg/dl) (≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4, -0,3]; > 216 – ≤ 4.401 mg/dl: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,3]) und für beide Kategorien mit und ohne höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C (ja: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,5 [-0,6; -0,3]; nein: absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,4; -0,3]).

Für die Kategorie hsCRP bei weiblichen Patienten ist sowohl der absolute als auch der prozentuale Medianwert der Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant negativ (≤ 2 mg/l: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -18,0 [-22,9, -13,4], absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,4 [-0,6, -0,3]; > 2 mg/l: prozentualer medianer Unterschied [95 %-KI]: -10,2 [-13,7, -6,6], absoluter medianer Unterschied [95 %-KI]: -0,3 [-0,3; -0,2]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG ≥ 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</b>							
≥ 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	3.674	1.130	1,032 [0,935; 1.140]	1,022 [0,954; 1,096]	0,0067 [-0,0143; 0,0278]	0,5424
	Placebo	3.660	1.101				
< 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	412	122	0,759 [0,568; 1.014]	0,830 [0,683; 1,010]	-0,0605 [-0,1235; 0,0029]	0,0662
	Placebo	429	153				
<b>Apo B (nach Terzilen)</b>							
≥ 17,5 – ≤ 76 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.488	455	0,868 [0,742; 1.015]	0,908 [0,817; 1,010]	-0,0309 [-0,0650; 0,0032]	0,0789
	Placebo	1.393	469				
> 76 – ≤ 89 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.297	425	1,196 [1.012; 1.413]	1,132 [1,008; 1,270]	0,0381 [0,0026; 0,0736]	0,0375
	Placebo	1.302	377				
> 89 – ≤ 207 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.275	364	0,951 [0,803; 1.126]	0,965 [0,856; 1,088]	-0,0104 [-0,0451; 0,0244]	0,5764
	Placebo	1.352	400				
Apo B: Apolipoprotein B; dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten mit TG-Werten unter bzw. von mindestens 150 mg/dl nicht signifikant verschieden: TG ≥ 150 mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,022 [0,954; 1,096]) und TG < 150 mg/dl (RR [95 %-KI]: 0,830 [0,683; 1,010]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Während das Risiko für schwerwiegende UE bei den Terzilen mit niedrigstem bzw. höchstem Apo-B-Wert bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden ist (Apo B  $\geq 17,5 - \leq 76$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,908 [0,817; 1,010]; Apo B  $> 89 - \leq 207$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,965 [0,856; 1,088]), ist das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Icosapent-Ethyl in der Gruppe mit Apo-B-Werten zwischen  $> 76 - \leq 89$  mg/dl signifikant höher (RR [95 %-KI]: 1,132 [1,008; 1,270]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für schwere, lebensbedrohliche oder tödliche unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG-Wert <math>\geq 150</math> mg/dl mit HDL-C-Wert <math>\leq 40</math> mg/dl für Männer und <math>\leq 50</math> mg/dl für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	496	1,086 [0,942; 1,251]	1,068 [0,953; 1,197]	0,0131 [-0,0095; 0,0357]	0,2625
	Placebo	2.386	459				
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	317	0,854 [0,722; 1,011]	0,882 [0,771; 1,008]	-0,0255 [-0,0527; 0,0017]	0,0717
	Placebo	1.695	366				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für schwere, lebensbedrohende oder tödliche unerwünschte Ereignisse zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden: Patienten mit TG-Werten  $\geq 150$  mg/dl

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten (RR [95 %-KI]: 1,068 [0,953; 1,197]) und ohne dieses Merkmal (RR [95 %-KI]: 0,882 [0,771; 1,008]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>hsCRP (<math>\leq 2</math> mg/l und <math>&gt; 2</math> mg/l) für Frauen</b>							
$\leq 2$ mg/l	Icosapent-Ethyl	409	29	0,638 [0,394; 1,032]	0,663 [0,427; 1,031]	-0,0360 [-0,0747; 0,0024]	0,0730
	Placebo	449	48				
$> 2$ mg/l	Icosapent-Ethyl	752	87	1,371 [0,977; 1,923]	1,328 [0,979; 1,801]	0,0286 [-0,0021; 0,0595]	0,0725
	Placebo	746	65				
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	387	33	0,602 [0,380; 0,955]	0,636 [0,421; 0,961]	-0,0487 [-0,0936; -0,0048]	0,0380
	Placebo	388	52				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.702	288	1,019 [0,859; 1,209]	1,018 [0,869; 1,191]	0,0014 [-0,0108; 0,0135]	0,8617
	Placebo	3.702	283				
hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe für Patienten mit einem hsCRP-Wert  $\leq 2$  mg/l nicht signifikant reduziert und mit einem hsCRP-Wert  $> 2$  mg/l nicht signifikant erhöht (hsCRP  $\leq 2$  mg/l: RR [95 %-KI]: 0,663 [0,427; 1,031]; hsCRP  $> 2$  mg/l: RR [95 %-KI]: 1,328 [0,979; 1,801]). Bei Patienten mit peripherer Arterienerkrankung ist das Risiko signifikant reduziert, während bei Patienten ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit kein signifikanter Unterschied vorliegt (ja: RR [95 %-KI]: 0,636 [0,421; 0,961], nein: RR [95 %-KI]: 1,018 [-0,869; 1,191]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für PT: Muskelspasmen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>USA und nicht-USA</b>							
USA	Icosapent-Ethyl	1.548	64	0,956 [0,676; 1,351]	0,957 [0,687; 1,334]	-0,0018 [-0,016049; 0,012409]	0,8594
	Placebo	1.598	69				
Nicht-USA	Icosapent-Ethyl	2.541	37	0,535 [0,358; 0,800]	0,542 [0,365; 0,804]	-0,0123 [-0,020534; -0,004536]	0,0028
	Placebo	2.492	67				
<b>Kardiovaskuläre Risikogruppe</b>							
Sekundärprävention	Icosapent-Ethyl	2.892	59	0,570 [0,412; 0,788]	0,579 [0,422; 0,793]	-0,0149 [-0,023559; -0,006452]	0,0007
	Placebo	2.893	102				
Primärprävention	Icosapent-Ethyl	1.197	42	1,244 [0,788; 1,962]	1,235 [0,795; 1,921]	0,0067 [-0,007531; 0,021167]	0,4147
	Placebo	1.197	34				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn</b>							
Diabetes	Icosapent-Ethyl	2.394	73	1,014 [0,729; 1,409]	1,013 [0,736; 1,395]	0,0004 [-0,009414; 0,010232]	1,0000
	Placebo	2.393	72				
Kein Diabetes	Icosapent-Ethyl	1.695	28	0,428 [0,274; 0,668]	0,437 [0,283; 0,676]	-0,0213 [-0,032733; -0,010531]	0,0001
	Placebo	1.694	64				
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l)</b>							
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.919	35	0,528 [0,350; 0,797]	0,537 [0,359; 0,802]	-0,0157 [-0,026187; -0,005788]	0,0024
	Placebo	1.942	66				
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	2.167	66	0,932 [0,663; 1,310]	0,934 [0,672; 1,299]	-0,0021 [-0,012738; 0,008379]	0,7277
	Placebo	2.147	70				
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) für Männer</b>							
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.510	23	0,412 [0,253; 0,672]	0,421 [0,261; 0,679]	-0,0209 [-0,032913; -0,009657]	0,0003
	Placebo	1.493	54				
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.415	40	0,877 [0,571; 1,347]	0,880 [0,580; 1,335]	-0,0039 [-0,016825; 0,008957]	0,5828
	Placebo	1.401	45				
<b>HbA1c-Wert</b>							
< 6,5 %	Icosapent-Ethyl	2.289	49	0,560 [0,393; 0,797]	0,569 [0,404; 0,803]	-0,0162 [-0,026246; -0,006498]	0,0012
	Placebo	2.314	87				
≥ 6,5 %	Icosapent-Ethyl	1.791	52	1,047 [0,706; 1,552]	1,046 [0,714; 1,533]	0,0013 [-0,009825; 0,012379]	0,8406
	Placebo	1.765	49				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
dl: Deziliter; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1C; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; USA: Vereinigte Staaten von Amerika 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten						

Das Risiko für PT Muskelspasmen ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten, die nicht aus den USA sind, bei Patienten in der Sekundärprävention, bei Patienten ohne Diabetes, bei Patienten mit hsCRP ≤ 2 mg/l, bei männlichen Patienten mit hsCRP ≤ 2 mg/l und bei Patienten mit einem HbA1c-Wert < 6,5 % signifikant reduziert (nicht-USA: RR [95 %-KI]: 0,542 [0,365; 0,804], Sekundärprävention: RR [95 %-KI]: 0,579 [0,422; 0,793], kein Diabetes: RR [95 %-KI]: 0,437 [0,283; 0,676], hsCRP ≤ 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 0,537 [0,359; 0,802], männliche Patienten mit hsCRP ≤ 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 0,421 [0,261; 0,679], HbA1c-Wert < 6,5 %: RR [95 %-KI]: 0,569 [0,404; 0,803]), während bei den übrigen Patienten kein signifikanter Unterschied vorliegt (USA: RR [95 %-KI]: 0,957 [0,687; 1,334], Primärprävention: RR [95 %-KI]: 1,235 [0,795; 1,921], Diabetes: RR [95 %-KI]: 1,013 [0,736; 1,395], hsCRP > 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 0,934 [0,672; 1,299], männliche Patienten mit hsCRP > 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 0,880 [0,580; 1,335], HbA1c-Wert ≥ 6,5 %: RR [95 %-KI]: 1,046 [0,714; 1,533]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-82: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG-Wert <math>\geq</math> 150 mg/dl mit HDL-C-Wert <math>\leq</math> 40 mg/dl für Männer und <math>\leq</math> 50 mg/dl für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	797	0,990 [0,878; 1,117]	0,993 [0,917; 1,077]	-0,0022 [-0,028828; 0,024428]	0,8782
	Placebo	2.386	793				
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	550	0,809 [0,702; 0,932]	0,872 [0,796; 0,956]	-0,0484 [-0,080679; -0,016081]	0,0035
	Placebo	1.695	642				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten mit TG-Werten  $\geq$  150 mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq$  40 mg/dl für Männer und  $\leq$  50 mg/dl für Frauen nicht signifikant verschieden, während bei Patienten ohne diese Werte eine signifikante Reduzierung vorliegt (ja: RR [95 %-KI]: 0,993 [0,917; 1,077], nein: RR [95 %-KI]: 0,872 [0,796; 0,956]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für PT: Diarrhö, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Odds Ratio [95 %-KI]	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Geschlecht</b>							
Männlich	Icosapent-Ethyl	2.927	230	0,701 [0,587; 0,838]	0,724 [0,616; 0,852]	-0,0299 [-0,044925; -0,014968]	0,0001
	Placebo	2.895	314				
Weiblich	Icosapent-Ethyl	1.162	137	1,015 [0,790; 1,305]	1,014 [0,812; 1,265]	0,0016 [-0,024448; 0,027691]	0,9489
	Placebo	1.195	139				
<b>Vorliegen/ Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn</b>							
Diabetes	Icosapent-Ethyl	2.394	269	0,890 [0,747; 1,061]	0,902 [0,773; 1,053]	-0,0122 [-0,030523; 0,006157]	0,1949
	Placebo	2.393	298				
Kein Diabetes	Icosapent-Ethyl	1.695	98	0,609 [0,469; 0,792]	0,632 [0,495; 0,806]	-0,0337 [-0,051598; -0,016086]	0,0002
	Placebo	1.694	155				
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für den PT Diarrhö ist unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo bei männlichen Patienten signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,724 [0,616; 0,852]), während es bei weiblichen Patienten nicht statistisch signifikant erhöht ist (RR [95 %-KI]: 1,014 [0,812; 1,265]). Auch Patienten ohne Diabetes zeigen ein signifikant verringertes Risiko (RR [95 %-KI]: 0,632 [0,495; 0,806]), während das Risiko für Patienten mit Diabetes nicht signifikant reduziert ist (RR [95 %-KI]: 0,902 [0,773; 1,053]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für PT: Obstipation, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Ethnische Gruppe</b>							
Weiß	Icosapent-Ethyl	3.691	203	1,701 [1,353; 2,139]	1,663 [1,335; 2,071]	0,0219 [0,012625; 0,031411]	<0,0001
	Placebo	3.688	122				
Nicht-Weiß	Icosapent-Ethyl	398	18	0,656 [0,358; 1,203]	0,672 [0,379; 1,190]	0,0221 [-0,055621; 0,010245]	0,2194
	Placebo	401	27				
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für PT Obstipation ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei weißen Patienten signifikant erhöht (RR [95 %-KI]: 1,663 [1,335; 2,071]), während bei nicht-weißen Patienten kein signifikanter Unterschied vorliegt (RR [95 %-KI]: 0,672 [0,379; 1,190]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für PT: Dickdarmpolyp, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>LDL-C (nach Terzil)</b>							
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	40	1,041 [0,662; 1,637]	1,040 [0,669; 1,616]	0,0010 [-0,011051; 0,012996]	0,9077
	Placebo	1.386	36				
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	20	0,396 [0,236; 0,665]	0,405 [0,244; 0,673]	-0,0218 [-0,034430; -0,010155]	0,0004
	Placebo	1.364	50				
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	30	0,998 [0,606; 1,644]	0,998 [0,613; 1,624]	-0,0001 [-0,012038; 0,012109]	1,0000
	Placebo	1.339	32				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Während das Risiko für den PT Dickdarmpolypen bei den Terzilen mit niedrigstem bzw. höchstem LDL-C-Wert bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden ist (LDL-C ≤ 67 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,040 [0,669; 1,616]; LDL-C > 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,998 [0,613; 1,624]), ist das Risiko unter Icosapent-Ethyl in der Gruppe mit LDL-C-Werten zwischen > 67 – ≤ 84 mg/dl signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,405 [0,244; 0,673]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für PT: Ödem peripher, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Alter</b>							
< 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	2.232	99	1,055 [0,790; 1,409]	1,053 [0,798; 1,389]	0,0022 [-0,009867; 0,014328]	0,7674
	Placebo	2.184	92				
≥ 65 Jahre	Icosapent-Ethyl	1.857	168	1,609 [1,255; 2,062]	1,553 [1,234; 1,957]	0,0322 [0,015556; 0,049227]	0,0002
	Placebo	1.906	111				
<b>Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn</b>							
Nein	Icosapent-Ethyl	3.827	251	1,423 [1,169; 1,732]	1,395 [1,158; 1,680]	0,0186 [0,008269; 0,028979]	0,0004
	Placebo	3.828	180				
Ja	Icosapent-Ethyl	262	16	0,676 [0,352; 1,300]	0,696 [0,379; 1,274]	-0,0267 [-0,073841; 0,018951]	0,3180
	Placebo	262	23				
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für den PT peripheres Ödem ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten ohne Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn signifikant reduziert (≥ 65 Jahre: RR [95 %-KI]: 1,553 [1,234; 1,957], ohne Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn: RR [95 %-KI]: 1,395 [1,158; 1,680]), während bei Patienten unter 65 Jahren und mit Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn kein signifikanter Unterschied vorliegt (< 65 Jahre: RR [95 %-KI]: 1,053 [0,798; 1,389], mit Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn: RR [95 %-KI]: 0,696 [0,379; 1,274]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG ≥ 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</b>							
≥ 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	3.674	883	1,159 [1,039; 1,293]	1,121 [1,030; 1,219]	0,0259 [0,006672; 0,045034]	0,0088
	Placebo	3.660	785				
< 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	412	70	0,750 [0,531; 1,058]	0,792 [0,599; 1,047]	-0,0445 [-0,097815; 0,008864]	0,1154
	Placebo	429	92				
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	387	95	0,782 [0,569; 1,075]	0,835 [0,662; 1,054]	-0,0483 [-0,110659; 0,014225]	0,1451
	Placebo	388	114				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.702	858	1,162 [1,041; 1,298]	1,125 [1,032; 1,226]	0,0257 [0,006826; 0,044496]	0,0082
	Placebo	3.702	763				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ist unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zum Placebo bei Patienten mit TG ≥ 150 mg/dl signifikant erhöht (RR [95 %-KI]: 1,121 [1,030; 1,219]), während es bei Patienten mit TG < 150 mg/dl nicht statistisch signifikant reduziert ist (RR [95 %-KI]: 0,792 [0,599; 1,047]). Auch für Patienten ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit liegt unter Icosapent-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ethyl ein signifikant höheres Risiko für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen vor (RR [95 %-KI]: 1,125 [1,032; 1,226]), während für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit keine signifikante Reduzierung vorliegt (RR [95 %-KI]: 0,835 [0,662; 1,054]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für PT: Gicht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>USA und nicht-USA</b>							
USA	Icosapent-Ethyl	1.548	78	1,919 [1,316; 2,798]	1,873 [1,302; 2,695]	0,0235 [0,010158; 0,037450]	0,0008
	Placebo	1.598	43				
Nicht-USA	Icosapent-Ethyl	2.541	93	1,089 [0,807; 1,469]	1,086 [0,813; 1,449]	0,0029 [-0,007366; 0,013173]	0,5929
	Placebo	2.492	84				
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; USA: Vereinigte Staaten von Amerika 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für PT Gicht ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten aus den USA signifikant erhöht, während bei Patienten, die nicht aus den USA sind, kein signifikanter Unterschied vorliegt (USA: RR [95 %-KI]: 1,873 [1,302; 2,695], nicht-USA: RR [95 %-KI]: 1,086 [0,813; 1,449]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für PT: Vitamin-D-Mangel, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>HDL-C (nach Terzil)</b>							
≥ 17 – ≤ 36,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.416	24	0,966 [0,549; 1,697]	0,966 [0,555; 1,681]	-0,0006 [-0,010689; 0,009368]	1,0000
	Placebo	1.368	24				
> 36,5 – ≤ 43,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.324	37	2,750 [1,493; 5,063]	2,701 [1,481; 4,930]	0,0176 [0,007498; 0,028874]	0,0010
	Placebo	1.353	14				
> 43,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.337	33	1,161 [0,704; 1,913]	1,157 [0,710; 1,885]	0,0033 [-0,008185; 0,015086]	0,6083
	Placebo	1.359	29				
<b>Höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C für Männer</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	453	2	0,218 [0,053; 0,901]	0,221 [0,054; 0,902]	-0,0155 [-0,033601; -0,001497]	0,0371
	Placebo	451	9				
Nein	Icosapent-Ethyl	2.472	50	1,660 [1,056; 2,611]	1,647 [1,055; 2,572]	0,0079 [0,000892; 0,015318]	0,0318
	Placebo	2.443	30				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Während das Risiko für PT Vitamin-D-Mangel bei den Terzilen mit niedrigstem bzw. höchstem HDL-C-Wert bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden ist (HDL-C ≥ 17 – ≤ 36,5 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,966 [0,555; 1,681]; HDL-C > 43,5 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,157 [0,710; 1,885]), ist das Risiko unter Icosapent-Ethyl in der Gruppe mit HDL-C-Werten zwischen > 36,5 – ≤ 43,5 mg/dl signifikant

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

höher (RR [95 %-KI]: 2,701 [1,481; 4,930]). Das Risiko für Vitamin-D-Mangel ist unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zum Placebo für männliche Patienten mit höchsten Terzil für TG und tiefstem Terzil für HDL-C signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,221 [0,054; 0,902]), während es für männliche Patienten außerhalb dieser Terzile signifikant erhöht ist (RR [95 %-KI]: 1,647 [1,055; 2,572]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>LDL-C (nach Terzil)</b>							
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	27	4,271 [1,805; 10,105]	4,211 [1,792; 9,912]	0,0139 [0,006575; 0,022520]	0,0004
	Placebo	1.386	6				
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	22	2,248 [1,078; 4,689]	2,228 [1,077; 4,614]	0,0090 [0,000920; 0,018028]	0,0330
	Placebo	1.364	10				
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	12	0,850 [0,403; 1,793]	0,852 [0,407; 1,782]	–0,0017 [–0,009973; 0,006630]	0,7034
	Placebo	1.339	15				
<b>HDL-C (Männer nach Terzil)</b>							
≥ 17 – ≤ 35,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.060	21	10,268 [2,663; 39,561]	10,084 [2,634; 38,715]	0,0178 [0,009917; 0,028347]	<0,0001
	Placebo	1.018	2				
> 35,5 – ≤ 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	945	12	1,370 [0,589; 3,189]	1,366 [0,593; 3,150]	0,0034 [–0,006430; 0,013817]	0,5168
	Placebo	968	9				
> 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	913	5	0,989 [0,305; 3,204]	0,989 [0,307; 3,183]	–0,0001 [–0,008070; 0,007886]	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
Placebo	903	5					
<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	823	16	7,851 [2,002; 30,755]	7,718 [1,986; 30,095]	0,0169 [0,007695; 0,029115]	0,0013
	Placebo	794	2				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.258	45	1,576 [0,990; 2,510]	1,568 [0,990; 2,485]	0,0050 [-0,000116; 0,010372]	0,0613
	Placebo	3.293	29				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Es gibt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt für Patienten mit LDL-C-Werten im niedrigsten und mittleren Terzil (LDL-C ≤ 67 mg/dl: RR [95 %-KI]: 4,211 [1,792; 9,912], LDL-C > 67 – ≤ 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,228 [1,077; 4,614]), für männliche Patienten im niedrigsten HDL-C-Terzil (HDL-C ≥ 17 – ≤ 35,5 mg/dl: RR [95 %-KI]: 10,084 [2,634; 38,715]) und für Patienten mit TG-Werten ≥ 200 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 35 mg/dl (RR [95 %-KI]: 7,718 [1,986; 30,095]). Für männliche Patienten im mittleren HDL-C-Terzil (HDL-C > 35,5 – ≤ 42 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,366 [0,593; 3,150]) und für Patienten ohne TG-Werte ≥ 200 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 35 mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,568 [0,990; 2,485]) ist der Anstieg nicht signifikant. Die übrigen Gruppen zeigen ein nicht signifikant verringertes Risiko (LDL-C > 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,852 [0,407; 1,782], HDL-C > 42 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,989 [0,307; 3,183]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für PT: Angina pectoris instabil, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>HDL-C (Frauen nach Terzil)</b>							
≥ 21 – ≤ 41 mg/dl	Icosapent-Ethyl	426	12	1,636 [0,656; 4,073]	1,618 [0,663; 3,954]	0,0108 [–0,010711; 0,033312]	0,3576
	Placebo	402	7				
> 41 – ≤ 48 mg/dl	Icosapent-Ethyl	374	5	0,496 [0,176; 1,402]	0,503 [0,181; 1,392]	–0,0132 [–0,036505; 0,007694]	0,2969
	Placebo	376	10				
> 48 mg/dl	Icosapent-Ethyl	359	2	0,187 [0,047; 0,754]	0,192 [0,048; 0,758]	–0,0235 [–0,045252; –0,005606]	0,0151
	Placebo	413	12				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Während das Risiko für PT instabile Angina pectoris bei den Terzilen mit niedrigstem bzw. mittlerem HDL-C-Wert bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden ist (HDL-C ≥ 21 – ≤ 41 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,618 [0,663; 3,954]; HDL-C > 41 – ≤ 48 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,503 [0,181; 1,392]), ist das Risiko unter Icosapent-Ethyl in der Gruppe mit HDL-C-Werten > 48 mg/dl signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,192 [0,048; 0,758]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für PT: Ventrikuläre Extrasystolen, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>							
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.041	8	0,296 [0,137; 0,641]	0,299 [0,139; 0,643]	-0,0092 [-0,015501; -0,003793]	0,0018
	Placebo	2.057	27				
> 216 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.045	19	0,898 [0,486; 1,660]	0,899 [0,489; 1,652]	-0,0010 [-0,007417; 0,005231]	0,7534
	Placebo	2.032	21				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für PT ventrikuläre Extrasystolen ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten mit TG-Werten unter dem Median signifikant reduziert, während bei Patienten mit TG-Werten über dem Median kein signifikanter Unterschied vorliegt (TG ≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,299 [0,139; 0,643], TG > 216 – ≤ 1.401 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,899 [0,489; 1,652]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>LDL-C (nach Terzil)</b>							
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	24	1,614 [0,841; 3,099]	1,604 [0,843; 3,056]	0,0061 [-0,002413; 0,014978]	0,1909
	Placebo	1.386	14				
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	12	0,414 [0,213; 0,805]	0,419 [0,217; 0,808]	-0,0124 [-0,022339; -0,003322]	0,0110
	Placebo	1.364	29				
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	23	0,523 [0,317; 0,865]	0,532 [0,326; 0,868]	-0,0161 [-0,028898; -0,003820]	0,0141
	Placebo	1.339	46				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Während das Risiko für PT Low-Density-Lipoprotein bei den Terzilen mit mittlerem bzw. höchstem LDL-C-Wert für Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert ist (LDL-C > 67 – ≤ 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,419 [0,217; 0,808]; LDL-C > 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,532 [0,326; 0,868]), ist das Risiko in der Gruppe mit LDL-C-Werten ≤ 67 mg/dl bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden (RR [95 %-KI]: 1,604 [0,843; 3,056]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Ergebnisse für PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Statin-Intensität zu Studienbeginn</b>							
Hoch	Icosapent-Ethyl	1.290	21	0,950 [0,520; 1,733]	0,950 [0,526; 1,717]	-0,0008 [-0,011397; 0,009483]	0,8777
	Placebo	1.226	21				
Mittel	Icosapent-Ethyl	2.533	28	0,494 [0,314; 0,776]	0,499 [0,320; 0,779]	-0,0111 [-0,018418; -0,004164]	0,0021
	Placebo	2.575	57				
Gering	Icosapent-Ethyl	254	5	5,341 [0,818; 34,712]	5,256 [0,820; 33,865]	0,0159 [-0,003287; 0,041965]	0,1144
	Placebo	267	1				
<b>TG (nach Terzil)</b>							
≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.378	24	1,206 [0,669; 2,176]	1,203 [0,673; 2,149]	0,0029 [-0,006677; 0,012767]	0,5479
	Placebo	1.381	20				
> 190 – ≤ 250 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.370	13	0,364 [0,193; 0,686]	0,370 [0,198; 0,691]	-0,0162 [-0,027001; -0,006503]	0,0017
	Placebo	1.326	34				
> 250 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.338	16	0,657 [0,353; 1,224]	0,661 [0,358; 1,220]	-0,0061 [-0,015845; 0,003183]	0,2100
	Placebo	1.382	25				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es gibt ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für den PT Kreatinphosphokinase unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo für Patienten mit mittlerer Statin-Intensität zu Studienbeginn (RR [95 %-KI]: 0,499 [0,320; 0,779]) und für Patienten mit TG-Werten > 190 – ≤ 250 mg/dl (RR [95 %-KI]: 0,370 [0,198; 0,691]). Der Effekt zeigt bei Patienten mit geringer Statin-Intensität zu Studienbeginn sowie bei Patienten mit TG-Werten ≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl ein nicht signifikant erhöhtes Risiko (geringe Statin-Intensität zu Studienbeginn: RR [95 %-KI]: 5,256 [0,820; 33,865], TG ≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,203 [0,673; 2,149]). Die übrigen Gruppen zeigen ein nicht signifikant verringertes Risiko (hohe Statin-Intensität zu Studienbeginn: RR [95 %-KI]: 0,950 [0,526; 1,717], TG > 250 – ≤ 1.401 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,661 [0,358; 1,220]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für PT: Hautabschürfung, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>LDL-C (nach Terzil)</b>							
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	13	0,809 [0,390; 1,681]	0,811 [0,393; 1,672]	–0,0020 [–0,009929; 0,005434]	0,7047
	Placebo	1.386	15				
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	18	3,681 [1,413; 9,587]	3,645 [1,409; 9,448]	0,0097 [0,003047; 0,017749]	0,0061
	Placebo	1.364	5				
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	13	2,320 [0,909; 5,917]	2,306 [0,910; 5,850]	0,0059 [–0,000771; 0,013601]	0,1059
	Placebo	1.339	6				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>TG (nach Terzil)</b>							
≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.378	11	0,847 [0,386; 1,860]	0,848 [0,389; 1,849]	–0,0014 [–0,008964; 0,005921]	0,8381
	Placebo	1.381	13				
> 190 – ≤ 250 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.370	14	1,511 [0,666; 3,425]	1,506 [0,669; 3,391]	0,0034 [–0,003828; 0,011072]	0,4043
	Placebo	1.326	9				
> 250 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.338	19	4,962 [1,763; 13,963]	4,906 [1,754; 13,746]	0,0113 [0,004822; 0,019479]	0,0013
	Placebo	1.382	4				
<b>TG (Frauen nach Terzil)</b>							
≥ 92,5 – ≤ 186 mg/dl	Icosapent-Ethyl	396	2	0,281 [0,066; 1,198]	0,284 [0,067; 1,195]	–0,0127 [–0,031776; 0,002598]	0,1067
	Placebo	394	7				
> 186 – ≤ 241,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	390	4	1,354 [0,337; 5,444]	1,350 [0,340; 5,367]	0,0027 [–0,013049; 0,019374]	0,7238
	Placebo	395	3				
> 241,5 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	375	7	7,704 [1,227; 48,210]	7,579 [1,224; 47,155]	0,0162 [0,002647; 0,035853]	0,0319
	Placebo	406	1				
<b>RLP-C (nach Terzil)</b>							
≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	11	0,799 [0,368; 1,733]	0,800 [0,371; 1,723]	–0,0020 [–0,009818; 0,005536]	0,6890
	Placebo	1.372	14				
> 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.391	13	1,558 [0,660; 3,674]	1,553 [0,663; 3,640]	0,0033 [–0,003585; 0,010608]	0,3841
	Placebo	1.329	8				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
> 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl	Icosapent-Ethyl Placebo	1.339 1.379	20 4	5,212 [1,859; 14,605]	5,149 [1,849; 14,367]	0,0120 [0,005438; 0,020358]	0,0007
<b>TG ≥ 200 mg/dl und TG &lt; 200 mg/dl</b>							
≥ 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl Placebo	2.481 2.469	30 11	2,735 [1,385; 5,399]	2,714 [1,381; 5,336]	0,0076 [0,002719; 0,013185]	0,0042
< 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl Placebo	1.605 1.620	14 15	0,942 [0,460; 1,928]	0,942 [0,463; 1,916]	–0,0005 [–0,007474; 0,006363]	1,0000
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>							
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl Placebo	2.041 2.057	17 18	0,951 [0,495; 1,830]	0,952 [0,498; 1,821]	–0,0004 [–0,006359; 0,005491]	1,0000
> 216 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl Placebo	2.045 2.032	27 8	3,385 [1,563; 7,328]	3,354 [1,557; 7,229]	0,0093 [0,003824; 0,015596]	0,0018
<b>TG ≥ 200 mg/dl mit HDL-C ≤ 35 mg/dl</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl Placebo	823 794	14 1	13,723 [2,299; 81,799]	13,507 [2,280; 80,289]	0,0158 [0,007683; 0,027238]	0,0010
Nein	Icosapent-Ethyl Placebo	3.258 3.293	30 25	1,215 [0,717; 2,058]	1,213 [0,719; 2,046]	0,0016 [–0,002894; 0,006240]	0,5007
<b>hsCRP (≤ 3 mg/l und &gt; 3 mg/l) für Männer</b>							
≤ 3 mg/l	Icosapent-Ethyl Placebo	1.925 1.922	19 4	4,780 [1,700; 13,439]	4,743 [1,694; 13,294]	0,0078 [0,003207; 0,013504]	0,0025

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
> 3 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.000	12	1,061 [0,476; 2,367]	1,060 [0,480; 2,343]	0,0007 [-0,009524; 0,010874]	1,0000
	Placebo	972	11				
<b>Nicht-HDL-C (nach Terzil)</b>							
≥ 60,5 – ≤ 109 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.409	14	0,822 [0,405; 1,666]	0,823 [0,409; 1,657]	-0,0021 [-0,010618; 0,005965]	0,7141
	Placebo	1.326	16				
> 109 – ≤ 127,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.363	13	2,662 [0,985; 7,187]	2,646 [0,986; 7,110]	0,0059 [-0,000107; 0,013045]	0,0607
	Placebo	1.387	5				
> 127,5 – ≤ 244 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.314	17	3,594 [1,372; 9,413]	3,560 [1,368; 9,280]	0,0093 [0,002711; 0,017369]	0,0090
	Placebo	1.376	5				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für den PT Hautabschürfung ist in Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht für Patienten im mittleren LDL-C-Terzil (LDL-C > 67 – ≤ 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 3,645 [1,409; 9,448]), Patienten im höchsten TG-Terzil (TG > 250 – ≤ 1.401 mg/dl: RR [95 %-KI]: 4,906 [1,754; 13,746]), weibliche Patienten im höchsten TG-Terzil (TG > 241,5 – ≤ 1.401 mg/dl: RR [95 %-KI]: 7,579 [1,224; 47,155]), Patienten im höchsten RLP-C-Terzil (RLP-C > 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl: RR [95 %-KI]: 5,149 [1,849; 14,367]), Patienten mit TG-Werten ≥ 200 mg/dl (RR [95 %-KI]: 2,714 [1,381; 5,336]), Patienten mit TG-Werten über dem Median (TG > 216 – ≤ 1.401 mg/dl: RR [95 %-KI]: 3,354 [1,557; 7,229]), Patienten mit TG-Werten ≥ 200 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 35 mg/dl (ja: RR [95 %-KI]: 13,507 [2,280; 80,289]), männliche Patienten mit hsCRP-Werten ≤ 3 mg/l (RR [95 %-KI]: 4,743 [1,694; 13,294]) und für Patienten im höchsten Nicht-HDL-C-Terzil (Nicht-HDL-C > 127,5 – ≤ 244 mg/dl: RR [95 %-KI]: 3,560 [1,368; 9,280]). Das Risiko ist nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

signifikant erhöht für Patienten im höchsten LDL-C-Terzil (LDL-C > 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,306 [0,910; 5,850]), Patienten im mittleren TG-Terzil (TG > 190 – ≤ 250 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,506 [0,669; 3,391]), weibliche Patienten im mittleren TG-Terzil (TG > 186 – ≤ 241,5 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,350 [0,340; 5,367]), Patienten im mittleren RLP-C-Terzil (RLP-C > 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,553 [0,663; 3,640]), Patienten ohne TG-Werte ≥ 200 mg/dl mit HDL-C-Werten ≤ 35 mg/dl (nein: RR [95 %-KI]: 1,213 [0,719; 2,046]), männliche Patienten mit hsCRP-Werten > 3 mg/l (RR [95 %-KI]: 1,060 [0,480; 2,343]) und für Patienten im mittleren Nicht-HDL-C-Terzil (Nicht-HDL-C > 109 – ≤ 127,5 mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,646 [0,986; 7,110]). Patienten in den übrigen Gruppen haben unter Icosapent-Ethyl ein nicht signifikant verringertes Risiko für Hautabschürfungen (LDL-C ≤ 67 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,811 [0,393; 1,672], TG ≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,848 [0,389; 1,849], weibliche Patienten mit TG ≥ 92,5 – ≤ 186 mg/dl: 0,284 [0,067; 1,195], RLP-C ≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,800 [0,371; 1,723], TG < 200 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,942 [0,463; 1,916], TG < Median (≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl): RR [95 %-KI]: 0,952 [0,498; 1,821], Nicht-HDL-C ≥ 60,5 – ≤ 109 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,823 [0,409; 1,657]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Odds Ratio [95 %-KI]	Behandlungseffekt vs. Placebo		p-Wert	
				Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	619	37	0,532 [0,351; 0,807]	0,560 [0,381; 0,821]	-0,0470 [-0,078578; -0,016465]	0,0028
	Placebo	618	66				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.465	284	0,923 [0,780; 1,093]	0,930 [0,797; 1,085]	-0,0062 [-0,019366; 0,006952]	0,3662
	Placebo	3.471	306				
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten im kombinierten höchsten Terzil für TG und tiefsten Terzil für HDL-C signifikant reduziert, während bei Patienten ohne diese Kombination kein signifikanter Unterschied vorliegt (ja: RR [95 %-KI]: 0,560 [0,381; 0,821], nein: RR [95 %-KI]: 0,930 [0,797; 1,085]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für SOC: Erkrankungen des Immunsystems, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	185	11	4,109 [1,209; 13,912]	3,924 [1,200; 12,949]	0,0443 [0,007483; 0,090029]	0,0276
	Placebo	198	3				
Nein	Icosapent-Ethyl	975	28	0,953 [0,568; 1,599]	0,954 [0,578; 1,577]	-0,0014 [-0,016710; 0,013975]	0,8945
	Placebo	997	30				
HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglyceride							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei weiblichen Patienten im höchsten Terzil für TG und tiefsten Terzil für HDL-C signifikant erhöht, während bei weiblichen Patienten ohne diese Kombination kein signifikanter Unterschied vorliegt (ja: RR [95 %-KI]: 3,924 [1,200; 12,949], nein: RR [95 %-KI]: 0,954 [0,578; 1,577]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für alle UESI: Lebererkrankungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe		N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn</b>							
Nein	Icosapent-Ethyl	3.827	215	1,166 [0,953; 1,426]	1,156 [0,955; 1,400]	0,0076 [-0,0024; 0,0176]	0,1372
	Placebo	3.828	186				
Ja	Icosapent-Ethyl	262	6	0,386 [0,147; 1,011]	0,400 [0,158; 1,015]	-0,0344 [-0,0721; -0,0008]	0,0724
	Placebo	262	15				
<b>hsCRP (≤ 3 mg/l und &gt; 3 mg/l) bei Frauen</b>							
≤ 3 mg/l	Icosapent-Ethyl	572	37	1,475 [0,890; 2,442]	1,444 [0,896; 2,328]	0,0199 [-0,0059; 0,0470]	0,1598
	Placebo	625	28				
> 3 mg/l	Icosapent-Ethyl	589	35	0,720 [0,456; 1,135]	0,736 [0,482; 1,125]	-0,0213 [-0,0516; 0,0082]	0,1677
	Placebo	570	46				
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l)</b>							
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	1.919	105	1,525 [1,121; 2,076]	1,497 [1,115; 2,009]	0,0182 [0,0050; 0,0316]	0,0069
	Placebo	1.942	71				
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	2.167	116	0,878 [0,678; 1,136]	0,884 [0,693; 1,127]	-0,0070 [-0,0210; 0,0069]	0,3255
	Placebo	2.147	130				

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>hsCRP (<math>\leq 2</math> mg/l und <math>&gt; 2</math> mg/l) bei Frauen</b>							
$\leq 2$ mg/l	Icosapent-Ethyl	409	26	1,964 [1,025; 3,763]	1,903 [1,022; 3,542]	0,0302 [0,0016; 0,0613]	0,0533
	Placebo	449	15				
$> 2$ mg/l	Icosapent-Ethyl	752	46	0,759 [0,509; 1,131]	0,773 [0,533; 1,122]	-0,0179 [-0,0443; 0,0081]	0,1888
	Placebo	746	59				

hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten

Die Gesamtpopulation zeigt für Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für das UESI Lebererkrankungen (RR [95 %-KI]: 1,100 [0,913; 1,325]). Dies ist auch der Fall bei Patienten ohne Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn (RR [95 %-KI]: 1,156 [0,955; 1,400]) und mit einem hsCRP-Wert  $\leq 3$  mg/l (RR [95 %-KI]: 1,444 [0,896; 2,328]), während bei allen Patienten mit einem hsCRP-Wert  $\leq 2$  mg/l (RR [95 %-KI]: 1,497 [1,115; 2,009]) und bei weiblichen Patienten mit einem hsCRP-Wert  $\leq 2$  mg/l (RR [95 %-KI]: 1,903 [1,022; 3,542]) statistische Signifikanz erreicht wird. Für die übrigen Gruppen ist das Risiko für das UESI Lebererkrankungen nicht signifikant reduziert (mit Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn: RR [95 %-KI]: 0,400 [0,158; 1,015]; hsCRP  $> 3$  mg/l: RR [95 %-KI]: 0,736 [0,482; 1,125]; hsCRP  $> 2$  mg/l: RR [95 %-KI]: 0,884 [0,693; 1,127]; weibliche Patienten mit hsCRP  $> 2$  mg/l: RR [95 %-KI]: 0,773 [0,533; 1,122]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für alle UESI: gastrointestinale Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG (Frauen nach Terzilen)</b>							
≥ 92,5 – ≤ 186 mg/dl	Icosapent-Ethyl	396	14	1,276 [0,572; 2,846]	1,266 [0,582; 2,755]	0,0074 [-0,0181; 0,0338]	0,6852
	Placebo	394	11				
> 186 – ≤ 241,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	390	15	3,910 [1,286; 11,888]	3,798 [1,272; 11,342]	0,0283 [0,0076; 0,0535]	0,0104
	Placebo	395	4				
> 241,5 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	375	7	0,496 [0,200; 1,230]	0,505 [0,208; 1,226]	-0,0183 [-0,0437; 0,0055]	0,1351
	Placebo	406	15				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das UESI gastrointestinale Blutungen zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei weiblichen Patienten im niedrigsten und höchsten TG-Terzil nicht signifikant verschieden (weibliche Patienten mit TG  $\geq 92,5 - \leq 186$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,266 [0,582; 2,755], weibliche Patienten mit TG  $> 241,5 - \leq 1.401$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,505 [0,208; 1,226]). Das Risiko für das UESI gastrointestinale Blutungen ist jedoch bei weiblichen Patienten im mittleren TG-Terzil in der Icosapent-Ethyl-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant erhöht (weibliche Patienten mit TG  $> 186 - \leq 241,5$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 3,798 [1,272; 11,342]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: gastrointestinale Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs-gruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>hsCRP (<math>\leq 3</math> mg/l und <math>&gt; 3</math> mg/l) für Männer</b>							
$\leq 3$ mg/l	Icosapent-Ethyl	1.925	26	2,011 [1,030; 3,924]	1,997 [1,029; 3,874]	0,0067 [0,0004; 0,0136]	0,0521
	Placebo	1.922	13				
$> 3$ mg/l	Icosapent-Ethyl	1.000	16	0,736 [0,382; 1,420]	0,741 [0,389; 1,411]	-0,0056 [-0,0184; 0,0067]	0,4083
	Placebo	972	21				
hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Das Risiko für das schwerwiegende UESI gastrointestinale Blutungen war unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo bei männlichen Patienten mit hsCRP  $\leq 3$  mg/l erhöht (RR [95 %-KI]: 1,997 [1,029; 3,874]), während es bei männlichen Patienten mit hsCRP  $> 3$  mg/l nicht statistisch signifikant reduziert war (RR [95 %-KI]: 0,741 [0,389; 1,411]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für alle UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>HDL-C (Männer nach Terzilen)</b>							
≥ 17 – 35,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.060	10	4,838 [1,057; 22,135]	4,802 [1,055; 21,862]	0,0075 [0,0012; 0,0155]	0,0385
	Placebo	1.018	2				
≥ 35,5 – ≤ 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	945	4	2,053 [0,375; 11,236]	2,049 [0,376; 11,159]	0,0022 [-0,0037; 0,0090]	0,4470
	Placebo	968	2				
> 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	913	2	0,281 [0,058; 1,356]	0,283 [0,059; 1,357]	-0,0056 [-0,0140; 0,0011]	0,1067
	Placebo	903	7				
<b>Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C für Männer</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	453	8	8,090 [1,008; 64,949]	7,965 [1,000; 63,420]	0,0154 [0,0032; 0,0325]	0,0381
	Placebo	451	1				
Nein	Icosapent-Ethyl	2.472	8	0,790 [0,311; 2,005]	0,791 [0,313; 2,000]	-0,0009 [-0,0047; 0,0028]	0,6451
	Placebo	2.443	10				
<b>TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	16	3,177 [1,162; 8,687]	3,163 [1,161; 8,620]	0,0045 [0,0009; 0,0089]	0,0263
	Placebo	2.386	5				
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	4	0,581 [0,170; 1,987]	0,582 [0,171; 1,983]	-0,0017 [-0,0064; 0,0025]	0,5483
	Placebo	1.695	7				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten						

Während das Risiko für das UESI Blutungen in das Zentralnervensystem in der Gesamtpopulation (RR [95 %-KI: 1,667 [0,816; 3,406]) zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant verschieden ist, gibt es ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für männliche Patienten im niedrigsten HDL-C-Terzil (HDL-C  $\geq 17 - 35,5$  mg/dl, RR [95 %-KI]: 4,802 [1,055; 21,862]), männliche Patienten mit Kombination aus höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C (RR [95 %-KI]: 7,965 [1,000; 63,420]) und für Patienten mit TG-Werten  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten (RR [95 %-KI]: 3,163 [1,161; 8,620]). Der Effekt zeigt bei männlichen Patienten in der mittleren HDL-C-Gruppe ein nicht signifikant erhöhtes Risiko (HDL-C  $\geq 35,5 - \leq 42$  mg/dl, RR [95 %-KI]: 2,049 [0,376; 11,159]). Die übrigen Gruppen zeigen ein nicht signifikant verringertes Risiko (HDL-C  $> 42$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,283 [0,059; 1,357], männliche Patienten ohne Kombination aus höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C: RR [95 %-KI]: 0,791 [0,313; 2,000], Patienten ohne TG-Werten  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten: RR [95 %-KI]: 0,582 [0,171; 1,983]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: Blutungen in das Zentralnervensystem nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>HDL-C (Männer nach Terzil)</b>							
≥ 17 – ≤ 35,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.060	8	7,734 [0,966; 61,945]	7,683 [0,963; 61,319]	0,0066 [0,0012; 0,0140]	0,0390
	Placebo	1.018	1				
> 35,5 – ≤ 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	945	3	1,538 [0,256; 9,226]	1,537 [0,257; 9,175]	0,0011 [–0,0047; 0,0074]	0,6835
	Placebo	968	2				
> 42 mg/dl	Icosapent-Ethyl	913	1	0,164 [0,020; 1,364]	0,165 [0,020; 1,366]	–0,0055 [–0,0135; 0,0002]	0,0684
	Placebo	903	6				
<b>Höchstes Terzil für TG und tiefstes Terzil für HDL-C für Männer</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	453	7	7,063 [0,865; 57,640]	6,969 [0,861; 56,414]	0,0132 [0,0014; 0,0296]	0,0691
	Placebo	451	1				
Nein	Icosapent-Ethyl	2.472	5	0,617 [0,202; 1,888]	0,618 [0,202; 1,885]	–0,0013 [–0,0047; 0,0019]	0,4207
	Placebo	2.443	8				
<b>TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	12	2,975 [0,958; 9,237]	2,965 [0,958; 9,181]	0,0033 [0,0000; 0,0072]	0,0764
	Placebo	2.386	4				
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	2	0,339 [0,068; 1,680]	0,339 [0,069; 1,679]	–0,0023 [–0,0066; 0,0012]	0,2886
	Placebo	1.695	6				

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten						

Während das Risiko für das schwerwiegende UESI Blutungen in das Zentralnervensystem in der Gesamtpopulation (RR [95 %-KI: 1,400 [0,623; 3,149]) zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant verschieden war, gibt es ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für männliche Patienten im niedrigsten HDL-C-Terzil (HDL-C  $\geq 17 - 35,5$  mg/dl, RR [95 %-KI]: 7,683 [0,963; 61,319]). Für männliche Patienten im mittleren HDL-C-Terzil (HDL-C  $> 35,5 - \leq 42$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 1,537 [0,257; 9,175]), männliche Patienten in der Gruppe mit höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C (RR [95 %-KI]: 6,969 [0,861; 56,414]) und für Patienten mit TG-Werten  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten (RR [95 %-KI]: 2,965 [0,958; 9,181]) war der Anstieg nicht signifikant. Die übrigen Gruppen zeigen ein nicht signifikant verringertes Risiko (HDL-C  $> 42$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,165 [0,020; 1,366], männliche Patienten ohne höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C: RR [95 %-KI]: 0,618 [0,202; 1,885], Patienten ohne TG-Wert  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten: RR [95 %-KI]: 0,339 [0,069; 1,679]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Ergebnisse für alle UESI: andere Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG ≥ 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</b>							
≥ 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	3.674	344	1,302 [1,102; 1,538]	1,274 [1,093; 1,484]	0,0201 [0,0075; 0,0329]	0,0020
	Placebo	3.660	269				
< 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	412	32	0,756 [0,468; 1,220]	0,775 [0,500; 1,200]	-0,0226 [-0,0618; 0,0163]	0,2770
	Placebo	429	43				
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	387	40	0,798 [0,512; 1,243]	0,818 [0,552; 1,213]	-0,0229 [-0,0685; 0,0223]	0,3675
	Placebo	388	49				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.702	336	1,305 [1,103; 1,544]	1,278 [1,094; 1,491]	0,0197 [0,0073; 0,0322]	0,0021
	Placebo	3.702	263				
l: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie auch für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das UESI andere Blutungen für die Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit TG ≥ 150 mg/dl und ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit statistisch signifikant erhöht: TG ≥ 150 mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,274 [1,093; 1,484]) und ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit (RR [95 %-KI]: 1,278 [1,094; 1,491]). Für Patienten mit TG < 150 mg/dl und mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist das Risiko unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verringert: TG < 150 mg/dl (RR [95 %-KI]: 0,775 [0,500; 1,200]) und mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (RR [95 %-KI]: 0,818 [0,552; 1,213]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwere UESI: andere Blutungen nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Apo B (nach Terzil)</b>							
≥ 17,5 – ≤ 76 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.488	9	0,842 [0,341; 2,077]	0,843 [0,343; 2,067]	–0,0011 [–0,0078; 0,0052]	0,8192
	Placebo	1.393	10				
> 76 – ≤ 89 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.297	16	5,408 [1,572; 18,606]	5,354 [1,564; 18,330]	0,0100 [0,0039; 0,0179]	0,0024
	Placebo	1.302	3				
> 89 – ≤ 207 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.275	2	0,706 [0,118; 4,235]	0,707 [0,118; 4,224]	–0,0007 [–0,0051; 0,0037]	1,0000
	Placebo	1.352	3				
Apo B: Apolipoprotein B; dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Während das Risiko für das schwere UESI andere Blutungen bei den Terzilen mit niedrigstem bzw. höchstem Apo B-Wert bei beiden Interventionen nicht signifikant verschieden ist (Apo B ≥ 17,5 – ≤ 76 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,843 [0,343; 2,067]; Apo B > 89 – ≤ 207 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,707 [0,118; 4,224]), ist das Risiko in der Gruppe mit Apo-B-Werten zwischen > 76 und ≤ 89 mg/dl in der Icosapent-Ethyl-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe signifikant erhöht (RR [95 %-KI]: 5,354 [1,564; 18,330]). Die Gesamtpopulation zeigt eine nicht statistisch signifikante Zunahme für das schwere UESI andere Blutungen (RR [95 %-KI]: 1,688 [0,911; 3,128], p = 0,095).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für alle UESI: Blutungen jedweder Ursache nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>hsCRP (≤ 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) bei Frauen</b>							
≤ 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	409	39	0,841 [0,541; 1,309]	0,856 [0,576; 1,273]	-0,0160 [-0,0571; 0,0254]	0,5015
	Placebo	449	50				
> 2 mg/l	Icosapent-Ethyl	752	109	1,494 [1,094; 2,042]	1,423 [1,081; 1,873]	0,0431 [0,0098; 0,0766]	0,0120
	Placebo	746	76				
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	387	52	0,832 [0,558; 1,241]	0,855 [0,607; 1,203]	-0,0228 [-0,0730; 0,0271]	0,4156
	Placebo	388	61				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.702	430	1,287 [1,108; 1,495]	1,254 [1,096; 1,434]	0,0235 [0,0096; 0,0375]	0,0011
	Placebo	3.702	343				
hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das UESI Blutungen jedweder Ursache zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit und bei weiblichen Patienten mit hsCRP-Werten > 2 mg/l statistisch signifikant erhöht (keine periphere arterielle Verschlusskrankheit: RR [95 %-KI]: 1,254 [1,096; 1,434], weibliche Patienten mit hsCRP > 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 1,423 [1,081; 1,873]), während bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei weiblichen Patienten mit hsCRP-Werten ≤ 2 mg/l kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt (periphere arterielle Verschlusskrankheit: RR [95 %-KI]: 0,855 [0,607; 1,203], weibliche Patienten mit hsCRP ≤ 2 mg/l: RR [95 %-KI]: 0,856 [0,576; 1,273]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	619	15	3,812 [1,258; 11,551]	3,744 [1,250; 11,217]	0,0178 [0,0045; 0,0339]	0,0183
	Placebo	618	4				
Nein	Icosapent-Ethyl	3.465	44	0,937 [0,619; 1,417]	0,938 [0,623; 1,411]	-0,0008 [-0,0063; 0,0046]	0,8330
	Placebo	3.471	47				
<b>TG-Wert ≥ 150 mg/dl mit HDL-C-Wert ≤ 40 mg/dl für Männer und ≤ 50 mg/dl für Frauen</b>							
Ja	Icosapent-Ethyl	2.414	40	1,731 [1,033; 2,900]	1,719 [1,032; 2,862]	0,0069 [0,0005; 0,0137]	0,0418
	Placebo	2.386	23				
Nein	Icosapent-Ethyl	1.665	19	0,687 [0,382; 1,235]	0,691 [0,387; 1,232]	-0,0051 [-0,0135; 0,0030]	0,2405

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
Placebo	1.695	28				

dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid

1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten

Das Risiko für schwere UESI Blutungen jedweder Ursache ist bei Patienten mit höchstem Terzil für TG und niedrigstem Terzil für HDL-C signifikant erhöht (RR [95 %-KI]: 3,744 [1,250; 11,217]), während bei Patienten ohne diese Merkmale kein Unterschied vorliegt (RR [95 %-KI]: 0,938 [0,623; 1,411]).

Das Risiko für schwere UESI Blutungen jedweder Ursache ist bei Patienten mit TG-Werten  $\geq 150$  mg/dl mit HDL-C-Werten  $\leq 40$  mg/dl bei männlichen Patienten und  $\leq 50$  mg/dl bei weiblichen Patienten signifikant erhöht (RR [95 %-KI]: 1,719 [1,032; 2,862]), während es bei Patienten ohne diese Merkmale nicht signifikant reduziert ist (RR [95 %-KI]: 0,691 [0,387; 1,232]).

Die Gesamtpopulation zeigt keinen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,177 [0,812; 1,705]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für alle UESI: gestörte Glukosekontrolle nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG ≥ 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</b>							
≥ 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	3.674	575	1,027 [0,905; 1,166]	1,023 [0,919; 1,138]	0,0035 [-0,0131; 0,0201]	0,6985
	Placebo	3.660	560				
< 150 mg/dl	Icosapent-Ethyl	412	46	0,645 [0,432; 0,961]	0,684 [0,484; 0,968]	-0,0515 [-0,0984; -0,0049]	0,0355
	Placebo	429	70				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das UESI gestörte Glukosekontrolle zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten mit TG-Werten von mindestens 150 mg/dl nicht signifikant verschieden: TG ≥ 150 mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,023 [0,919; 1,138]). Bei Patienten mit TG-Werten < 150 mg/dl ist das Risiko signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,684 [0,484; 0,968]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: gestörte Glukosekontrolle mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG (Männer nach Terzil)</b>							
≥ 81,25 – ≤ 191,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	972	3	0,298 [0,082; 1,084]	0,300 [0,083; 1,086]	-0,0072 [-0,0161; 0,0000]	0,0565
	Placebo	971	10				
> 191,5 – ≤ 253,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	993	10	2,406 [0,752; 7,697]	2,392 [0,753; 7,600]	0,0059 [-0,0019; 0,0147]	0,1795
	Placebo	950	4				
> 253,5 – ≤ 830 mg/dl	Icosapent-Ethyl	960	17	2,175 [0,934; 5,063]	2,154 [0,934; 4,967]	0,0095 [-0,0006; 0,0208]	0,0719
	Placebo	973	8				
<b>Nicht-HDL-C (nach Terzil)</b>							
≥ 60,5 – ≤ 109 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.409	12	0,868 [0,394; 1,908]	0,869 [0,398; 1,897]	-0,0013 [-0,0091; 0,0062]	0,8413
	Placebo	1.326	13				
> 109 – ≤ 127,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.363	13	0,776 [0,375; 1,604]	0,778 [0,379; 1,596]	-0,0027 [-0,0111; 0,0054]	0,5830
	Placebo	1.387	17				
> 127,5 – ≤ 244 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.314	21	2,777 [1,226; 6,292]	2,749 [1,222; 6,184]	0,0102 [0,0025; 0,0191]	0,0140
	Placebo	1.376	8				
dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Das Risiko für das schwerwiegende UESI gestörte Glukosekontrolle ist in der Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe bei männlichen Patienten im niedrigsten TG-Terzil (männliche Patienten mit TG  $\geq 81,25 - \leq 191,5$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,300 [0,083; 1,086]) und bei Patienten im niedrigsten und mittleren Nicht-HDL-C-Terzil (Nicht-HDL-C  $\geq 60,5 - \leq 109$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,869 [0,398; 1,897]; Nicht-HDL-C  $> 109 - \leq 127,5$  mg/dl RR [95 %-KI]: 0,778 [0,379; 1,596]) nicht statistisch signifikant reduziert. Während das Risiko für das schwerwiegende UESI gestörte Glukosekontrolle bei männlichen Patienten im mittleren und höchsten TG-Terzil nicht statistisch signifikant erhöht ist (männliche Patienten mit TG  $> 191,5 - \leq 253,5$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,392 [0,753; 7,600]; männliche Patienten mit TG  $> 253,5 - \leq 830$  mg/dl RR [95 %-KI]: 2,154 [0,934; 4,967]), erreicht der Effekt im höchsten Nicht-HDL-C-Terzil statistische Signifikanz (Nicht-HDL-C  $> 127,5 - \leq 244$  mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,749 [1,222; 6,184]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für schwere UESI: gestörte Glukosekontrolle nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>TG (nach Terzil)</b>							
$\geq 81,25 - \leq 190$ mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.378	6	0,427 [0,164; 1,114]	0,430 [0,166; 1,114]	-0,0058 [-0,0131; 0,0006]	0,1140
	Placebo	1.381	14				
$> 190 - \leq 250$ mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.370	13	2,108 [0,799; 5,561]	2,097 [0,799; 5,501]	0,0050 [-0,0015; 0,0122]	0,1666
	Placebo	1.326	6				
$> 250 - \leq 1.401$ mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.338	17	2,528 [1,045; 6,115]	2,508 [1,044; 6,029]	0,0076 [0,0007; 0,0157]	0,0397
	Placebo	1.382	7				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo				
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
<b>RLP-C (nach Terzil)</b>							
≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	6	0,468 [0,177; 1,234]	0,470 [0,179; 1,233]	–0,0050 [–0,0122; 0,0014]	0,1659
	Placebo	1.372	13				
> 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.391	13	1,782 [0,709; 4,479]	1,774 [0,710; 4,434]	0,0041 [–0,0026; 0,0113]	0,2639
	Placebo	1.329	7				
> 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.339	17	2,520 [1,042; 6,097]	2,501 [1,041; 6,012]	0,0076 [0,0006; 0,0157]	0,0399
	Placebo	1.379	7				
<b>TG ≥ 200 mg/dl und TG &lt; 200 mg/dl</b>							
≥ 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.481	30	2,506 [1,280; 4,906]	2,488 [1,277; 4,848]	0,0072 [0,0022; 0,0128]	0,0077
	Placebo	2.469	12				
< 200 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.605	6	0,402 [0,155; 1,037]	0,404 [0,157; 1,038]	–0,0055 [–0,0119; 0,0000]	0,0775
	Placebo	1.620	15				
<b>TG ≥ Median und TG &lt; Median</b>							
≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.041	11	0,650 [0,304; 1,392]	0,652 [0,306; 1,389]	–0,0029 [–0,0084; 0,0023]	0,3434
	Placebo	2.057	17				
> 216 – ≤ 1.401 mg/dl	Icosapent-Ethyl	2.045	25	2,502 [1,199; 5,224]	2,484 [1,196; 5,159]	0,0073 [0,0017; 0,0136]	0,0162
	Placebo	2.032	10				
dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; TG: Triglycerid							
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Das Risiko für das schwere UESI gestörte Glukosekontrolle ist in der Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten in den niedrigsten TG- und RLP-C-Terzilen mit TG-Werten < 200 mg/dl und unterhalb des Medianwerts nicht statistisch signifikant niedriger (TG ≥ 81,25 – ≤ 190 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,430 [0,166; 1,114]; RLP-C ≥ 11,89 – ≤ 28,09 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,470 [0,179; 1,233]; TG < 200 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,404 [0,157; 1,038], TG ≥ 81,25 – ≤ 216 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,652 [0,306; 1,389]). Im Gegensatz dazu ist das Risiko für das schwere UESI gestörte Glukosekontrolle in den übrigen Gruppen erhöht, was aber nur für die höchsten TG- und RLP-C-Terzile, TG ≥ 200 mg/dl und TG ≥ Median (> 216 – ≤ 1.401 mg/dl) statistische Signifikanz erreicht: TG > 190 – ≤ 250 mg/dl (RR [95 %-KI]: 2,097 [0,799; 5,501]), TG > 250 – ≤ 1.401 mg/dl (RR [95 %-KI]: 2,508 [1,044; 6,029]), RLP-C > 28,09 – ≤ 34,3 mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,774 [0,710; 4,434]), RLP-C > 34,3 – ≤ 105,86 mg/dl (RR [95 %-KI]: 2,501 [1,041; 6,012]), TG ≥ 200 mg/dl (RR [95 %-KI]: 2,488 [1,277; 4,848]) TG ≥ Median (> 216 – ≤ 1.401 mg/dl) (RR [95 %-KI]: 2,484 [1,196; 5,159]). Für die Gesamtpopulation war der Anstieg des Risikos ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für schwerwiegende UESI: Vorhofflimmern/-flattern nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert	
			Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]		
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>LDL-C (nach Terzil)</b>							
≤ 67 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.481	9	2,819 [0,762; 10,433]	2,808 [0,762; 10,349]	0,0039 [-0,0010; 0,0096]	0,1478
	Placebo	1.386	3				
> 67 – ≤ 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.347	9	2,287 [0,703; 7,444]	2,278 [0,703; 7,381]	0,0037 [-0,0017; 0,0101]	0,1760
	Placebo	1.364	4				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
> 84 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.258	4	0,325 [0,106; 1,000]	0,328 [0,107; 1,002]	-0,0065 [-0,0137; -0,0004]	0,0501
	Placebo	1.339	13				

dl: Deziliter; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
 REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
 1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das schwerwiegende UESI Vorhofflimmern/-flattern zwischen der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe bei Patienten in allen LDL-C-Terzilen nicht signifikant verschieden (LDL-C ≤ 67 mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,808 [0,762; 10,349]; > 67 – ≤ 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 2,278 [0,703; 7,381], > 84 mg/dl: RR [95 %-KI]: 0,328 [0,107; 1,002]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für schwere UESI: positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden erfordert, nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
<b>REDUCE-IT (Sicherheits-Population<sup>1</sup>)</b>							
<b>Nicht-HDL-C (nach Terzil)</b>							
≥ 60,5 – ≤ 109 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.409	13	6,165 [1,389; 27,370]	6,117 [1,383; 27,056]	0,0077 [0,0026; 0,0144]	0,0076
	Placebo	1.326	2				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Behandlungsgruppe	N	Patienten mit Ereignis n	Behandlungseffekt vs. Placebo			p-Wert
				Odds Ratio [95 %-KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	Risikodifferenz [95 %-KI]	
> 109 – ≤ 127,5 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.363	10	1,018 [0,422; 2,453]	1,018 [0,425; 2,437]	0,0001 [-0,0068; 0,0071]	1,0000
	Placebo	1.387	10				
> 127,5 – ≤ 244 mg/dl	Icosapent-Ethyl	1.314	9	9,483 [1,200; 74,952]	9,425 [1,196; 74,286]	0,0061 [0,0019; 0,0123]	0,0100
	Placebo	1.376	1				

dl: Deziliter; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;  
REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial  
1: Sicherheits-Population: Alle randomisierten Patienten

Wie für die Gesamtpopulation ist das Risiko für das schwere UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden erfordert, in der Icosapent-Ethyl-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten in den niedrigsten und höchsten Nicht-HDL-C-Terzilen statistisch signifikant erhöht: Nicht-HDL-C  $\geq 60,5 - \leq 109$  mg/dl (RR [95 %-KI]: 6,117 [1,383; 27,056]) und Nicht-HDL-C  $> 127,5 - \leq 244$  mg/dl (RR [95 %-KI]: 9,425 [1,196; 74,286]). Für Patienten im mittleren Nicht-HDL-C-Terzil wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet: Nicht-HDL-C  $> 109 - \leq 127,5$  mg/dl (RR [95 %-KI]: 1,018 [0,425; 2,437]).

Diese Ergebnisse werden als zufällig und nicht medizinisch begründet betrachtet. Da nur eine Studie berücksichtigt wird, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

#### REDUCE-IT

Nummer	Beschreibung	Referenzen
1	Klinischer Studienreport	Amarin Pharma, Inc. 2019
2	Studienpublikationen	Bhatt et al. 2019b; Bhatt et al. 2019a; Peterson et al. 2021
3	Studienregistereinträge	ClinicalTrials.Gov 2019; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2018a, 2018b, 2020, 2021

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

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

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (EMA 2021).

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Icosapent-Ethyl wurde der direkte Vergleich mit der pivotalen randomisierten kontrollierten Studie REDUCE-IT herangezogen. Die REDUCE-IT Studie wurde auf Qualität von Planung, Umsetzung und Bewertung auf der Grundlage der CONSORT Erklärung (Anhang 4-E) geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als gering eingestuft (Anhang 4-F).

### Studienqualität

Zur Bestimmung des Umfangs des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die entsprechenden Unterlagen der REDUCE-IT Studie (Prüfplan, statistische Analyseplan, Studienbericht, Veröffentlichung) verwendet und die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten im Dossier vorgelegt.

Die REDUCE-IT Studie ist eine placebokontrollierte multizentrische Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Icosapent-Ethyl im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Statinen und Ezetimib (falls erforderlich) bei Patienten mit moderat erhöhten Triglycerid-Werten und hohem kardiovaskulärem Risiko (aufgrund einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes und zusätzlichen Risikofaktoren).

### Validität der Endpunkte

Alle Endpunkte, die in der Nutzenbewertung zur Beschreibung von Wirksamkeit und Sicherheit verwendet wurden, sind patientenrelevant.

### Evidenzstufe

Die REDUCE-IT Studie entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß AM-NutzenV (BMJV 2019) und hat ein geringes Verzerrungspotenzial.

### Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der hohen Evidenzstufe 1b entsprechenden REDUCE-IT RCT mit geringem Verzerrungspotenzial kann anhand dieser Evidenz ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden*

*Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

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

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

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulärer Tod
- Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als

Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)

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

Tabelle 4-123: Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,87 [0,74; 1,02]	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskulärer Tod	HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Mortalität und Morbidität</b>		
Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte)	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,77 [0,69; 0,86]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Koronarrevaskularisation	HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Instabile Angina pectoris, deren Ursache mittels invasiver/nichtinvasiver Untersuchung als Myokardischämie diagnostiziert wurde und die eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte	HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung $\geq$ 24 Stunden erforderten	HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]	Kein Zusatznutzen belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Herzstillstand	HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
Alle UE	RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]	Kein Zusatznutzen belegt
Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE	RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]	Kein Zusatznutzen belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Bandscheibenprotrusion	RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Obstipation	RR [95 %-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Aufstoßen	RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Ödem peripher	RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Gicht	RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Vitamin-D-Mangel	RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	RR [95 %-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
PT: Vorhofflimmern	RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Muskelzerrung	RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Hautabschürfung	RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Ausschlag	RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
PT: Dermatitis	RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	RR [95 %-KI]: 1,352 [1,005; 1,818]	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Muskelspasmen	RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	REDUCE-IT (Icosapent-Ethyl + SoC vs. Placebo + SoC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Diarrhö	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Hyperkaliämie	RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht	RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Anämie	RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI): Andere Blutungen	RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache	RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern	RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden erfordert	RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.		

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 274 (6,7 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 310 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC unabhängig von der Ursache. Das Risiko der Gesamtmortalität war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 13 % numerisch geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,74; 1,02]) (Tabelle 4-123).

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

### ***Kardiovaskulärer Tod***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie starben 174 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und 213 (5,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Das Risiko des kardiovaskulären Tods war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 20 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]) (Tabelle 4-123).

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

### **Mortalität und Morbidität**

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 705 (17,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 901 (22,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 25 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,68; 0,83]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 459 (11,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 606 (14,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 26 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,65; 0,83]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 392 (9,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 507 (12,4 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 25 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verlängerung der Überlebensdauer oder einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 549 (13,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 690 (16,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein in dem kombinierten Endpunkt aufgeführtes Ereignis auf. Das Risiko des Ereignisses war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 23 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,69; 0,86]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 237 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 332 (8,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 30 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,59; 0,82]) (Tabelle 4-123).

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

***Nicht-tödlicher Schlaganfall***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 85 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 118 (2,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein nicht-tödlicher Schlaganfall auf. Das Risiko eines nicht-tödlichen Schlaganfalls war in der Gruppe Icosapent-

Ethyl + SoC um 29 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]) (Tabelle 4-123).

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

### ***Koronarrevaskularisation***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 544 (13,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Koronarrevaskularisation auf. Das Risiko einer Koronarrevaskularisation war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 34 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,58; 0,76]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 108 (2,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 157 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine instabile Angina pectoris auf. Das Risiko einer instabilen Angina pectoris war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 32 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]) (Tabelle 4-123).

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

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

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 188 (4,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 154 (3,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens eine Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, auf. Das Risiko einer Herzrhythmusstörung, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderte, zeigte keinen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 1,21 [0,97; 1,49]) (Tabelle 4-123).

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

### ***Herzstillstand***

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands (BMJV 2019) vor.

In der REDUCE-IT Studie trat bei 22 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC mindestens ein Herzstillstand auf. Das Risiko eines Herzstillstands war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC um 48 % statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]) (Tabelle 4-123).

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

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen unter anderem bei einer Vermeidung von Nebenwirkungen (BMJV 2019) vor.

### ***Alle UE***

In der REDUCE-IT Studie trat bei 3.343 (81,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 3.326 (81,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,005 [0,985; 1,026]) (Tabelle 4-123).

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 815 (19,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 830 (20,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres, lebensbedrohliches oder tödliches unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,982 [0,901; 1,071]) (Tabelle 4-123).

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

**SUE**

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.252 (30,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.254 (30,7 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,999 [0,936; 1,066]) (Tabelle 4-123).

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

**UE, die zum Behandlungsabbruch führten**

In der REDUCE-IT Studie trat bei 321 (7,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 335 (8,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis auf, zum Behandlungsabbruch führt. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt, unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,958 [0,828; 1,110]) (Tabelle 4-123).

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

**UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen****PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems**

In der REDUCE-IT Studie trat bei 176 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 130 (3,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,354 [1,085; 1,691]) (Tabelle 4-123).

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

**PT: Bandscheibenprotrusion**

In der REDUCE-IT Studie trat bei 57 (1,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 36 (0,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Bandscheibenprotrusion auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Bandscheibenprotrusion war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,584 [1,049; 2,392]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Obstipation*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 221 (5,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 149 (3,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Obstipation auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Obstipation war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 1,484 [1,211; 1,817]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Aufstoßen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 43 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 20 (0,5 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Aufstoßen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Aufstoßen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 2,151 [1,275; 3,628]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Peripheres Ödem*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 267 (6,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 203 (5,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT peripheres Ödem auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT peripheres Ödem war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,316 [1,102; 1,571]) (Tabelle 4-123).

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

*SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 953 (23,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 877 (21,4 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,087 [1,003; 1,178]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschtes Ereignis in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

*PT: Gicht*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 171 (4,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 127 (3,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Gicht auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Gicht war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,347 [1,076; 1,687]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Vitamin-D-Mangel*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 94 (2,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 67 (1,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vitamin-D-Mangel auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vitamin-D-Mangel war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,403 [1,030; 1,912]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 61 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 31 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 1,968 [1,285; 3,017]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Vorhofflimmern*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 215 (5,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 159 (3,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Vorhofflimmern auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Vorhofflimmern war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,353 [1,107; 1,652]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Muskelzerrung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 62 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 39 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelzerrung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelzerrung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,590 [1,071; 2,362]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Hautabschürfung*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 44 (1,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 26 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hautabschürfung auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hautabschürfung war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,693 [1,049; 2,731]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Ausschlag*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 116 (2,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 83 (2,0 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Ausschlag auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Ausschlag war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,398 [1,059; 1,845]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Dermatitis*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 42 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 25 (0,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Dermatitis auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Dermatitis war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,680 [1,031; 2,739]) (Tabelle 4-123).

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

*SOC: Erkrankungen des Immunsystems*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 100 (2,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 74 (1,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Immunsystems auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Immunsystems war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,352 [1,005; 1,818]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Immunsystems konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

*PT: Muskelspasmen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 101 (2,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 136 (3,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Muskelspasmen auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Muskelspasmen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,743 [0,577; 0,957]) (Tabelle 4-123).

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

*SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 1.350 (33,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 1.437 (35,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,940 [0,885; 0,998]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Diarrhö*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 367 (9,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 453 (11,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Diarrhö auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Diarrhö war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,810 [0,711; 0,923]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Dickdarmpolyp*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 90 (2,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 118 (2,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Dickdarmpolyp auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Dickdarmpolyp war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,763 [0,582; 0,999]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Dickdarmpolyp konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

*PT: Hyperkaliämie*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 32 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 55 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Hyperkaliämie war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,582 [0,378; 0,895]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Instabile Angina pectoris*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 64 (1,6 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 88 (2,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT instabile Angina pectoris auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT instabile Angina pectoris war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,727 [0,529; 0,999]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT instabile Angina pectoris konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

*PT: Erhöhtes Low-Density-Lipoprotein*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 59 (1,4 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 89 (2,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhtes Low-Density-Lipoprotein auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT erhöhtes Low-Density-Lipoprotein war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,663 [0,479; 0,917]) (Tabelle 4-123).

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

*PT: Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 54 (1,3 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 79 (1,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,684 [0,486; 0,962]) (Tabelle 4-123).

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

*SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 321 (7,9 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 372 (9,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,863 [0,748; 0,996]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

*PT: Anämie*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 191 (4,7 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 236 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein unerwünschtes Ereignis mit dem PT Anämie auf. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses mit dem PT Anämie war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant geringer als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,810 [0,672; 0,974]) (Tabelle 4-123).

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

***UE von besonderem Interesse (UESI) mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen***

*Alle UESI: Andere Blutungen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 376 (9,2 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 312 (7,6 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI andere Blutungen auf.

Das Risiko eines UESI andere Blutungen war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,205 [1,044; 1,392]) (Tabelle 4-123).

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

#### *Schwerwiegende UESI: Andere Blutungen*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 41 (1,0 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 30 (0,7 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schwerwiegendes UESI andere Blutungen auf. Das Risiko eines schwerwiegenden UESI andere Blutungen unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,367 [0,855; 2,185]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegender UESI andere Blutungen konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

#### *Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 482 (11,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 404 (9,9 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI Blutungen jedweder Ursache auf. Das Risiko eines UESI Blutungen jedweder Ursache war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,193 [1,053; 1,352]) (Tabelle 4-123).

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

#### *Schwere UESI: Blutungen jedweder Ursache*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 60 (1,5 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 51 (11,2 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres UESI Blutungen jedweder Ursache auf. Das Risiko eines schweren UESI Blutungen jedweder Ursache unterschied sich in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC nicht statistisch signifikant von dem in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,177 [0,812; 1,705]) (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Endpunkts schwerer UESI Blutungen jedweder Ursache konnte kein Zusatznutzen für Icosapent-Ethyl + SoC nachgewiesen werden.

#### *Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern*

In der REDUCE-IT Studie trat bei 236 (5,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 183 (4,5 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI Vorhofflimmern/-flattern auf. Das Risiko eines UESI Vorhofflimmern/-flattern war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,290 [1,069; 1,557]) (Tabelle 4-123).

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 127 (3,1 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 84 (2,1 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, auf. Das Risiko eines UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,512 [1,152; 1,985]) (Tabelle 4-123).

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

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

In der REDUCE-IT Studie trat bei 32 (0,8 %) Patienten in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC und bei 13 (0,3 %) Patienten in der Gruppe Placebo + SoC ein schweres UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, auf. Das Risiko eines schweren UESI positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung  $\geq 24$  Stunden erforderte, war in der Gruppe Icosapent-Ethyl + SoC statistisch signifikant höher als in der Gruppe Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 2,462 [1,294; 4,684]) (Tabelle 4-123).

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

**Fazit betreffend den Zusatznutzen von Icosapent-Ethyl**

Tabelle 4-124: Positive und negative Wirkungen von Icosapent-Ethyl +SoC im Vergleich zu Placebo + SoC

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

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
<b>Schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen</b>		<p><u>Alle UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erfordert</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich</p> <p><u>Schwere UESI: Positiv bestätigtes Vorhofflimmern/-flattern, das eine Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden erforderte</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich</p>
<b>Nicht-schwere Nebenwirkungen</b>	<p><u>PT: Muskelspasmen</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>PT: Diarrhö</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>PT: Hyperkaliämie</u></p> <p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><u>PT: Low-Density-Lipoprotein erhöht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>PT: Anämie</u></p> <p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p>	<p><u>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Bandscheibenprotrusion</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Obstipation</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich</p> <p><u>PT: Aufstoßen</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich</p> <p><u>PT: Ödem peripher</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Gicht</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Vitamin-D-Mangel</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich</p> <p><u>PT: Vorhofflimmern</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Muskelzerrung</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Hautabschürfung</u></p> <p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering</p> <p><u>PT: Ausschlag</u></p>

Endpunktkategorie	Positive Wirkungen	Negative Wirkungen
		Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>PT: Dermatitis</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Andere Blutungen</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Blutungen jedweder Ursache</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering <u>Alle UESI: Vorhofflimmern/-flattern</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering

## Weitere Aspekte

### *Analyse von Teilpopulationen*

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation verwendet, da die Wirkungen in Teilpopulationen als Zufallsergebnisse betrachtet wurden.

### *Übertragbarkeit der Ergebnisse*

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$ mg/dl [ $\geq 1,7$ mmol/l]) sowie:	Erheblicher Zusatznutzen

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<ul style="list-style-type: none"> <li>nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder</li> <li>Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.</li> </ul>	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Alberti K. G. M. M., Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A., Fruchart J.-C., James W. P. T., Loria C. M. und Smith, Sidney C. 2009. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation* 120 (16), S. 1640–1645.
2. Amarin Pharma, Inc. 2019. *Clinical Study Report: A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)* Protocol Number: AMR-01-01-0019. *Data on file*.
3. American Heart Association 2020a. *Acute Coronary Syndrome*. Verfügbar unter: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks/acute-coronary-syndrome>, abgerufen am: 17.12.2020.
4. American Heart Association 2020b. *Unstable Angina*. Verfügbar unter: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/angina-chest-pain/unstable-angina>, abgerufen am: 23.12.2020.
5. Anderson J. L. und Morrow, David A. 2017. *Acute Myocardial Infarction*. *The New England journal of medicine* 376 (21), S. 2053–2064.
6. Baumann M., Couffignal S., Le Bihan E. und Chau, Narkasen 2012. *Life satisfaction two-years after stroke onset: the effects of gender, sex occupational status, memory function and quality of life among stroke patients (Newsqol) and their family caregivers (Whoqol-bref) in Luxembourg*. *BMC neurology* 12 (k. A.), S. 105.
7. 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.
8. 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.
9. Buck D., Jacoby A., Massey A., Steen N., Sharma A. und Ford, Gary A. 2004. *Development and validation of NEWSQOL, the Newcastle Stroke-Specific Quality of Life Measure*. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 17 (2-3), S. 143–152.

10. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist.* Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 24.07.2021.
11. Chapman M. J., Ginsberg H. N., Amarenco P., Andreotti F., Borén J., Catapano A. L., Descamps O. S., Fisher E., Kovanen P. T., Kuivenhoven J. A., Lesnik P., Masana L., Nordestgaard B. G., Ray K. K., Reiner Z., Taskinen M.-R., Tokgözoğlu L., Tybjaerg-Hansen A. und Watts, Gerald F. 2011. *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management.* *European Heart Journal* 32 (11), S. 1345–1361.
12. Chen X., Delcourt C., Sun L., Zhou Z., Yoshimura S., You S., Malavera A., Torii-Yoshimura T., Carcel C., Arima H., Hackett M. L., Robinson T., Song L., Wang X., Lindley R. I., Chalmers J. und Anderson, Craig S. 2020. *Brain Imaging Signs and Health-Related Quality of Life after Acute Ischemic Stroke: Analysis of ENCHANTED Alteplase Dose Arm.* *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 49 (4), S. 427–436.
13. ClinicalTrials.Gov 2019. *A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin. The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4 g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a First Major Cardiovascular Event.: NCT01492361 / AMR-01-01-0019.* Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361>, abgerufen am: 01.06.2021.
14. Crossman D. C. 2004. *The pathophysiology of myocardial ischaemia.* *Heart (British Cardiac Society)* 90 (5), S. 576–580.
15. Deutsche Herzstiftung 2020. *31. Deutscher Herzbericht 2019: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland.* Verfügbar unter: [https://www.herzstiftung.de/e-paper/epaper/Deutscher\\_Herzbericht\\_2019.pdf](https://www.herzstiftung.de/e-paper/epaper/Deutscher_Herzbericht_2019.pdf), abgerufen am: 28.12.2020.
16. Deutsches Cochrane Zentrum (DCZ) 2019. *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien: Version 2.0.* Verfügbar unter: <https://freidok.uni-freiburg.de/data/149324>, abgerufen am: 24.07.2019.
17. Ersbøll M., Valeur N., Andersen M. J., Mogensen U. M., Vinther M., Svendsen J. H., Møller J. E., Kisslo J., Velazquez E. J., Hassager C., Sjøgaard P. und Køber, Lars 2013. *Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction.* *JACC. Cardiovascular imaging* 6 (8), S. 851–860.
18. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patie...: 2011-004726-10 / AMR-01-01-0019.* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004726-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004726-10), abgerufen am: 01.06.2021.
19. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 02.08.2021.
20. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf), abgerufen am: 16.11.2020.
  21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2020. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller: Herzstillstand*. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=51844487&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=702&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=51844487&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=702&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=), abgerufen am: 28.12.2020.
  22. Goyal A. und Zeltser, R 2020. *Unstable Angina*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442000/>, abgerufen am: 17.12.2020.
  23. Heiberg G., Friberg O., Pedersen S. G., Thrane G., Holm Stabel H., Feldbæk Nielsen J. und Anke, Audny 2020. *Post-stroke health-related quality of life at 3 and 12 months and predictors of change in a Danish and Arctic Norwegian Region*. *Journal of rehabilitation medicine* 52 (9), S. jrm00096.
  24. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J. und Lewington, Sarah 2016. *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. *Circulation research* 118 (4), S. 535–546.
  25. Huber A., Oldridge N., Benzer W., Saner H. und Höfer, Stefan 2020. *Validation of the German HeartQoL: a short health-related quality of life questionnaire for cardiac patients*. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 29 (4), S. 1093–1105.
  26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020a. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: [https://iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-6-0.pdf](https://iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf), abgerufen am: 09.11.2020.
  27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020b. *Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen (Version 2.0): IQWiG-Berichte – Nr. 881. Auftrag: N18-03*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/N18-03\\_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe\\_Abschlussbericht\\_V2-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/N18-03_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe_Abschlussbericht_V2-0.pdf), abgerufen am: 28.12.2020.
  28. Kirchberger I., Burkhardt K., Heier M., Thilo C. und Meisinger, Christine 2020. *Resilience is strongly associated with health-related quality of life but does not buffer work-related stress in employed persons 1 year after acute myocardial infarction*. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 29 (2), S. 391–401.

29. Kirtane A. J., Doshi D., Leon M. B., Lasala J. M., Ohman E. M., O'Neill W. W., Shroff A., Cohen M. G., Palacios I. F., Beohar N., Uriel N., Kapur N. K., Karmaliotis D., Lombardi W., Dangas G. D., Parikh M. A., Stone G. W. und Moses, Jeffrey W. 2016. *Treatment of Higher-Risk Patients With an Indication for Revascularization: Evolution Within the Field of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention*. *Circulation* 134 (5), S. 422–431.
30. Mader F. M. und Schwenke, Reto 2020. *Schlaganfall - S3-Leitlinie: AWMF-Register-Nr. 053-011; DEGAM-Leitlinie Nr. 8*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011\\_S3\\_Schlaganfall\\_2020-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011_S3_Schlaganfall_2020-05.pdf), abgerufen am: 17.07.2020.
31. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. und Altman, Douglas G. 2010. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *International journal of surgery (London, England)* 8 (5), S. 336–341.
32. Mollon L. und Bhattacharjee, Sandipan 2017. *Health related quality of life among myocardial infarction survivors in the United States: a propensity score matched analysis*. *Health and quality of life outcomes* 15 (1), S. 235.
33. Munyombwe T., Hall M., Dondo T. B., Alabas O. A., Gerard O., West R. M., Pujades-Rodriguez M., Hall A. und Gale, Chris P. 2020. *Quality of life trajectories in survivors of acute myocardial infarction: a national longitudinal study*. *Heart (British Cardiac Society)* 106 (1), S. 33–39.
34. Nordestgaard B. G. 2016. *Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology*. *Circulation research* 118 (4), S. 547–563.
35. Nordestgaard B. G. und Varbo, Anette 2014. *Triglycerides and cardiovascular disease*. *Lancet (London, England)* 384 (9943), S. 626–635.
36. Patel M. R., Calhoun J. H., Dehmer G. J., Grantham J. A., Maddox T. M., Maron D. J. und Smith, Peter K. 2017. *ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons*. *Journal of the American College of Cardiology* 69 (5), S. 570–591.
37. Peterson B. E., Bhatt D. L., Steg P. G., Miller M., Brinton E. A., Jacobson T. A., Ketchum S. B., Juliano R. A., Jiao L., Doyle R. T., Granowitz C., Gibson C. M., Pinto D., Giugliano R. P., Budoff M. J., Tardif J.-C., Verma S. und Ballantyne, Christie M. 2021. *Reduction in Revascularization With Icosapent Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses*. *Circulation* 143 (1), S. 33–44.
38. Reed G. W., Rossi J. E. und Cannon, Christopher P. 2017. *Acute myocardial infarction*. *Lancet (London, England)* 389 (10065), S. 197–210.
39. Sanchez C. E., Dota A., Badhwar V., Kliner D., Smith A. J. C., Chu D., Toma C., Wei L., Marroquin O. C., Schindler J., Lee J. S. und Mulukutla, Suresh R. 2016. *Revascularization heart team recommendations as an adjunct to appropriate use criteria for coronary*

- revascularization in patients with complex coronary artery disease. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 88 (4), S. E103-E112.
40. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D. und the CONSORT Group 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Trials* 11 (32), S. 1–8.
41. Sousa-Uva M., Neumann F.-J., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P., Benedetto U., Byrne R. A., Collet J.-P., Falk V., Head S. J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S. D., Niebauer J., Richter D. J., Seferovic P. M., Sibbing D., Stefanini G. G., Windecker S., Yadav R. und Zembala, Michael O. 2019. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 55 (1), S. 4–90.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Todesursachen: Zahl der Todesfälle im Jahr 2019 um 1,6 % gesunken*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
43. Timóteo A. T., Dias S. S., Rodrigues A. M., Gregório M. J., Sousa R. D. und Canhão, Helena 2020. *Quality of life in adults living in the community with previous self-reported myocardial infarction*. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 39 (7), S. 367–373.
44. Wang R. und Langhammer, Birgitta 2018. *Predictors of quality of life for chronic stroke survivors in relation to cultural differences: a literature review*. *Scandinavian journal of caring sciences* 32 (2), S. 502–514.
45. WHO ICTRP 2018a. *A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) - REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial): EUCTR2011-004726-10-NL / NCT01492361 / AMR-01-01-0019*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004726-10-NL>, abgerufen am: 01.06.2021.
46. WHO ICTRP 2018b. *A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) - REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial): EUCTR2011-004726-10-PL / 2011-004726-10-NL / NCT01492361 / AMR-01-01-0019*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004726-10-PL>, abgerufen am: 01.06.2021.
47. WHO ICTRP 2020. *A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin. The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4 g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a*

- First Major Cardiovascular Event.: NCT01492361 / AMR-01-01-0019.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492361>, abgerufen am: 01.06.2021.
48. WHO ICTRP 2021. *A study to determine the effectiveness and safety of AMR101 in reducing the risk of cardiovascular events (e.g. stroke, heart attack, unstable angina) in patients with high triglyceride levels and who are on statin treatments.:* *CTRI/2012/05/002653 / NCT01492361 / AMR-01-01-0019.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002653>, abgerufen am: 01.06.2021.
49. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.
50. World Health Organization (WHO) 2020. *Cardiovascular diseases (CVDs).* Verfügbar unter: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), abgerufen am: 11.12.2020.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 2021 Woche 21	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp hypertriglyceridemia/	28234
2	(hypertriglyceridemia or HTG or elevated triglycerid* or elevated TG).af.	36275
3	1 or 2	36393
4	exp cardiovascular risk/	228556
5	(cardiovascular risk or (risk adj3 cardio)).af.	249510
6	4 or 5	263915
7	exp icosapentaenoic acid ethyl ester/	825
8	((icosapent* adj3 ethyl) or EPA or AMR101 or AMR-101 or va??epa).af.	48277
9	10417-94-4.rm.	6726
10	7 or 8 or 9	51807
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1929001
12	3 and 6 and 10 and 11	121
13	remove duplicates from 12	120

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 28. Mai 2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp hypertriglyceridemia/	7204
2	(hypertriglyceridemia or HTG or elevated triglycerid* or elevated TG).af.	16944
3	1 or 2	17737
4	exp Cardiovascular Diseases/	2485870
5	(cardiovascular risk or (risk adj3 cardio)).af.	74103
6	4 or 5	2508279
7	exp Eicosapentaenoic Acid/	6469

8	((icosapent* adj3 ethyl) or EPA or AMR101 or AMR-101 or va??epa).af.	25205
9	10417-94-4.af.	0
10	7 or 8 or 9	27513
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	965635
12	3 and 6 and 10 and 11	75
13	remove duplicates from 12	74

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis April 2021	
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp hypertriglyceridemia/	743
2	(hypertriglyceridemia or HTG or elevated triglycerid* or elevated TG).af.	2496
3	1 or 2	2560
4	exp Cardiovascular Diseases/	109420
5	(cardiovascular risk or (risk adj3 cardio)).af.	17776
6	4 or 5	122256
7	exp Eicosapentaenoic Acid/	1049
8	((icosapent* adj3 ethyl) or EPA or AMR101 or AMR-101 or va??epa).af.	2973
9	10417-94-4.af.	1
10	7 or 8 or 9	3335
11	3 and 6 and 10	67
12	remove duplicates from 11	63

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced search
<b>Suchstrategie</b>	Icosapent ethyl OR vascepa OR AMR101 OR AMR-101
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=Icosapent+ethyl+OR+vascepa+OR+AMR101+OR+AMR-101&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;Search=Search">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=Icosapent+ethyl+OR+vascepa+OR+AMR101+OR+AMR-101&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;Search=Search</a>
<b>Treffer</b>	48

<b>Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Icosapent ethyl OR vazecepa OR vazkepa OR AMR101 OR AMR-101
<b>Treffer</b>	38 Einträge zu 29 Studien

<b>Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic search
<b>Suchstrategie</b>	Icosapent ethyl OR vazecepa OR AMR101
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Icosapent+ethyl+OR+vazecepa+OR+AMR101">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Icosapent+ethyl+OR+vazecepa+OR+AMR101</a>
<b>Treffer</b>	9

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend (es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen).

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

1. ClinicalTrialsGOV 2005. *Ethyl-Eicosapentaenoic Acid and Tardive Dyskinesia: NCT00114595 / 2002/M044 02T-140 N2/190802*. University of Stellenbosch (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114595>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2007. *TREND-HD - A Trial of Ethyl-EPA (Miraxion(tm)) in Treating Mild to Moderate Huntington's Disease: NCT00146211 / AN01.01.0011*. Amarin Neuroscience Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146211>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2008. *Ethyl Eicosapentaenoic Acid (Ethyl-EPA) for Treating Major Depression: NCT00096798 / K23AT001129*. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096798>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2008. *N-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation in Patients With Acute Heart Failure: NCT00692718 / OFAHeft*. Osaka General Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692718>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2008. *Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Bipolar Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: NCT00001146 / 000004 00-M-0004*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001146>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2009. *Eicosapentaenoic Acid Cerebral Vasospasm Therapy Study: NCT00839449 / Y-2004*. Yamaguchi University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839449>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efficacy Study of Stearidonic Acid (SDA) Soybean Oil-containing Foods on Red Blood Cell Fatty Acid Content: NCT01369550 / PCR-10-263 PRV-10001*. Monsanto Company L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369550>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

8. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of Schizophrenia With an Omega-3 Fatty Acid (EPA) and Antioxidants: NCT00419146 / LA.01.07.0001 01T-106 (Stanley M.R.I., USA).*

University Hospital A. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419146>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2013. *Effect of AMR101 (Ethyl Icosapentate) on Triglyceride (Tg) Levels in Patients on Statins With High Tg Levels (= 200 and < 500 mg/dl):*

*NCT01047501 / AMR-01-01-0017 The ANCHOR Study.* Amarin Pharma Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047501>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A4, A6.

10. ClinicalTrialsGOV 2013. *The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention): NCT00069784 / LTS6035 HOE901/4032.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069784>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

11. ClinicalTrialsGOV 2014. *Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Two Doses of EPA-E in Patients With Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH): NCT01154985 / MCH-02-001.*

Mochida Pharmaceutical Company, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154985>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety of AMR101 (Ethyl Icosapentate) in Patients With Fasting Triglyceride (Tg) Levels = 500 and = 2000 mg/dl: NCT01047683 / AMR-01-01-0016.*

Amarin Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047683>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1, A4, A6.

13. ClinicalTrialsGOV 2014. *Ethyl-EPA Treatment of Prodromal Patients: NCT00634361 / LA01.03.0011.*

Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634361>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2014. *PK Study Comparing Metformin Eicosapentaenoate to a Combined Dose of Metformin Hydrochloride and Ethyl Ester EPA: NCT02113163 / TP-101-CS01.*

Thetis Pharmaceuticals LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113163>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

15. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Parallel Bioavailability Study of Fish Oil-Ethyl Ester Versus Fish Oil-Triglyceride Versus Krill Oil: NCT02427373 / 2013-10701.*

DSM Nutritional Products, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427373>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

16. ClinicalTrialsGOV 2015. *Interaction of Epanova on Warfarin Pharmacokinetic and Anticoagulant Activity and Comparison of the Effects of Epanova and Lovaza on Eicosapentaenoic Acid (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) After Low-fat Meals:*

*NCT01431690 / OM-EPA-006.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431690>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

17. ClinicalTrialsGOV 2015. *Mediators of Abnormal Reproductive Function in Obesity (MARO): NCT01817400 / 12-1414 U54HD058155*. University of Colorado D. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817400>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2015. *Protective Effect of EPA on Cardiovascular Events: NCT00231738 / MYokoyama - 001*. Kobe University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231738>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy of TAK-085 in Participants With Hypertriglyceridemia: NCT01350973 / TAK-085/CCT-002 JapicCTI-090937 U1111-1120-7801 JapicCTI-R140452*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350973>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

20. ClinicalTrialsGOV 2016. *Long-term Efficacy and Safety Study of TAK-085 in Participants With Hypertriglyceridemia: NCT01350999 / TAK-085/OCT-001 JapicCTI-090936 U1111-1120-7892 JapicCTI-R140451*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350999>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study to Evaluate the 2-Way Interaction Between Multiple Doses of Epanova(tm) and a Single Dose of Rosuvastatin (Crestor(r)): NCT02859129 / OM-EPA-009*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859129>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A4.

22. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study to Evaluate the Acute Bioavailability of EPA and DHA From a Dietary Supplement in Healthy Men and Women: NCT02865044 / BIO 1505*.

Calanus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865044>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2018. *Bioavailability of EPA + DHA in a SMEDS Formulation: NCT03443076 / MB-1705*. Midwest Center for Metabolic and Cardiovascular Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443076>, abgerufen am:

01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

24. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Eicosapentaenoic Acid on Endothelial Function in Diabetic Subjects: NCT02422446 / 2013D003968*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422446>, abgerufen am:

01.06.2021.

Ausschlussgrund: A6.

25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy of MND-2119 in Participants With Hypertriglyceridemia: NCT03693131 / MND2119H31 JapicCTI-184130*, Mochida Pharmaceutical Company, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693131>, abgerufen am: 01.06.2021.

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693131>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1, A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2019. *The Effect of E-EPA on Circulating LDL and Plasma Lipid Metabolism: NCT04152291 / E-EPA*. Wihuri Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152291>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A4, A5.
27. ClinicalTrialsGOV 2020, *A Pragmatic Randomized Trial of Icosapent Ethyl for High-Cardiovascular Risk Adults: NCT04505098 / 1597940*, Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505098>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A6.
28. ClinicalTrialsGOV 2020, *An Investigation on the Effects of Icosapent Ethyl (Vascepa™) on Inflammatory Biomarkers in Individuals With COVID-19: NCT04412018 / Pro00043601*. Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412018>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2020, *Brain Amyloid and Vascular Effects of Eicosapentaenoic Acid: NCT02719327 / CLNA-001-15S CX001261*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719327>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrialsGOV 2020, *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy: NCT02926027 / 21733-01*. Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926027>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrialsGOV 2020, *Efficacy of Ethyl Icosapentate in Patients With Severe Hypertriglyceridemia: NCT04239950 / MND2112H33 20191474*. Mochida Pharmaceutical Company, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239950>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1, A2.
32. ClinicalTrialsGOV 2020, *EPA for Metastasis Trial 2: NCT03428477 / MO16/053*. Mark A Hull, PhD FRCP (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428477>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2020, *Ethyl Icosapentate and Physical Activity in Treating Fatigue in Patients With Advanced Cancer: NCT02940223 / 2016-0348 NCI-2016-01932*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940223>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2020, *OMEGA-3 Fatty Acid for the Immune Modulation of Colorectal Cancer: NCT03661047 / 18-097*. Mingyang Song (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661047>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020, *Pharmacokinetics of Omega-3 Monoglycerides: NCT04382027 / PK1*. Université de Sherbrooke (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382027>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
36. ClinicalTrialsGOV 2020, *Prebiotic Effect of Eicosapentaenoic Acid Treatment for Colorectal Cancer Liver Metastases: NCT04682665 / 20/YH/0306 1R01CA243454-01A1*. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682665>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2020, *The Use of Icosapent Ethyl on Vascular Progenitor Cells in Individuals With Elevated Cardiovascular Risk: NCT04562467 / Pro00043561*. Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562467>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A4.
38. ClinicalTrialsGOV 2020, *Vascepa to Accelerate Lipoprotein Uptake and Elimination: NCT03885661 / 823489 AMR-01-01-0024*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885661>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2021. *A PET Study With [11C]PBR-28 and an Experimental Medication, Ethyl Eicosapentaenoic Acid: NCT04811404 / 8044*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811404>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A3.
40. ClinicalTrialsGOV 2021. *Comparative Study of Three Different Formulations of Omega-3 (EPA+DHA): NCT04159532 / IO3-03*. SCF Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159532>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
41. ClinicalTrialsGOV 2021. *Effect of W-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Serum Albumin Concentration in Patients With Acute Heart Failure, Hypoalbuminemia, and High Inflammatory Activity: NCT02708771 / HSJC-CAR-01-2015*. Hospital San Juan de la Cruz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708771>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
42. ClinicalTrialsGOV 2021. *Impact of 2.0g Daily of MAG-EPA on the AA/EPA Ratio and Inflammation Biomarkers in a Healthy Population Aged of 50+: NCT04897893 / IO3-04*. SCF Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897893>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
43. ClinicalTrialsGOV 2021. *N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: NCT04761952 / 2020ZSLYEC-292*. Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04761952>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.

44. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pharmacodynamic Effects of a Free-Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acid in Adults With Hypertriglyceridemia: NCT04177680 / MAT-002*. Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177680>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
45. ClinicalTrialsGOV 2021. *PREPARE-IT. Prevention and Treatment of COVID19 With EPA in Subjects at Risk - Intervention Trial: NCT04460651 / PREPARE-IT. Version 3.0*, Estudios Clínicos Latino América (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460651>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2021. *Prevention Using EPA Against coloREctal Cancer: NCT04216251 / 19-402*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216251>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, Tolerability, and Efficacy of Selonsertib, Firsocostat, and Cilofexor in Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): NCT02781584 / GS-US-384-3914*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781584>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
48. EU-Clinical Trials Register 0, *A randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial to assess the effect of aspirin & fish oil in the prevention of early thrombosis in arterio-venous fistulae in patients with S: 2009-014868-19 / AKTN06.01*. Australian Kidney Trials Network, University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014868-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014868-19), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
49. EU-Clinical Trials Register 0, *A randomised, double-blind, placebo-controlled study of eicosapentaenoic acid (EPA-FFA) gastro-resistant capsules to treat hospitalised subjects with confirmed SARS-CoV-2: 2020-001396-33 / EPA-COV-001*. SLA Pharma (UK) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-001396-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001396-33), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
50. EU-Clinical Trials Register 0, *A randomised placebo-controlled phase III trial of the effect of the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) on colorectal cancer recurrence and survival after surgery for resectable liver m: 2016-000628-24 / MO16/053*. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000628-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000628-24), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
51. EU-Clinical Trials Register 0, *Fish OIL optimal dosE Determination Study: 2010-021018-49 / FOILED*. GWT-TUD GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-021018-49](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021018-49), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register 0, *Full title of the trial : A multicentre, multi-national, double-blind, randomised, parallel group placebo-controlled trial of ethyl-EPA (ethyl-icosapent) in patients with Huntington's Disease: 2005-002088-98 / AN01.01.0012*. Amarin Neuroscience Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-002088-98](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002088-98), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
53. EU-Clinical Trials Register 0, *Metabolic optimized fast track concept in general surgery: 2005-004814-33 / MOFA*. Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-004814-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004814-33), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
54. EU-Clinical Trials Register 0, *Modulation of Cytochrome-P450 dependent eicosanoid formation by treatment with omega-3 PUFA (Omacor(r)): 2009-013458-33 / CCB-KARD-09-01*. Charité Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-013458-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013458-33), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
55. EU-Clinical Trials Register 0, *Randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of EPA-FFA gastro-resistant capsules, in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): 2017-002809-34 / EPA-POL-04*. SLA Pharma (UK) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002809-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002809-34), abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
56. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, Multi-Center, Placebo-Controlled, Randomized: EUCTR2009-010520-25-NL / AMR-01-01-0016*. Amarin Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010520-25-NL>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1, A4, A6.
57. WHO ICTRP 2012. *Full title of the trial : A multicentre, multi-national, double-blind, randomised, parallel group placebo-controlled trial of ethyl-EPA (ethyl-icosapent) in patients with Huntington's Disease: EUCTR2005-002088-98-GB / AN01.01.0012*. Amarin Neuroscience Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002088-98-GB>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A1.
58. WHO ICTRP 2012. *Modulation of Cytochrome-P450 dependent eicosanoid formation by treatment with omega-3 PUFA (Omacor(r)) - OMEICOS: EUCTR2009-013458-33-DE / CCB-KARD-09-01*. Charité Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013458-33-DE>, abgerufen am: 01.06.2021.  
Ausschlussgrund: A2.
59. WHO ICTRP 2015. *Effect of AMR101 (Ethyl Icosapentate) on Triglyceride (Tg) Levels in Patients on Statins With High Tg Levels (= 200 and < 500 mg/dl): NCT01047501 / The ANCHOR Study;AMR-01-01-0017*. Amarin Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01047501>, abgerufen am:

01.06.2021.

Ausschlussgrund: A4, A6.

60. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of AMR101 (Ethyl Icosapentate) in Patients With Fasting Triglyceride (Tg) Levels = 500 and = 2000 mg/dl: NCT01047683 / AMR-01-01-0016*. Amarin Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01047683>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1, A4, A6.

61. WHO ICTRP 2015. *Mediators of Abnormal Reproductive Function in Obesity (MARO): NCT01817400 / U54HD058155;12-1414*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817400>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

62. WHO ICTRP 2015. *PK Study Comparing Metformin Eicosapentaenoate to a Combined Dose of Metformin Hydrochloride and Ethyl Ester EPA: NCT02113163 / TP-101-CS01*. Thetis Pharmaceuticals LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113163>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

63. WHO ICTRP 2016. *Study to Evaluate the 2-Way Interaction Between Multiple Doses of Epanova(tm) and a Single Dose of Rosuvastatin (Crestor(r)): NCT02859129 / OM-EPA-009*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859129>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A4.

64. WHO ICTRP 2018. *EMT2: EPA for Metastasis Trial: EUCTR2016-000628-24-GB / MO16/053*. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000628-24-GB>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

65. WHO ICTRP 2020, *A placebo-controlled trial to assess the effect of aspirin and fish oil (omega-3 fatty acids) in the prevention of early thrombosis in arterio-venous fistulae in patients with chronic kidney disease requiring haemodialysis: ACTRN12607000569404 / AKTN 06.01;EudraCT Number: 2009-014868-19*. Australasian Kidney Trials Network (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000569404>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

66. WHO ICTRP 2020, *A Pragmatic Randomized Trial of Icosapent Ethyl for High-Cardiovascular Risk Adults: NCT04505098 / 1597940*, Kaiser Permanente (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505098>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A6.

67. WHO ICTRP 2020, *An Investigation on the Effects of Icosapent Ethyl (Vascepa™) on Inflammatory Biomarkers in Individuals With COVID-19: NCT04412018 / Pro00043601*.

Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412018>,  
abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

68. WHO ICTRP 2020, *Brain Amyloid and Vascular Effects of Eicosapentaenoic Acid: NCT02719327 / CX001261; CLNA-001-15S*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719327>, abgerufen am:  
01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

69. WHO ICTRP 2020, *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy: NCT02926027 / 21733-01*. Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926027>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

70. WHO ICTRP 2020, *Effects of Eicosapentaenoic Acid on Endothelial Function in Diabetic Subjects: NCT02422446 / 2013D003968*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422446>,  
abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A6.

71. WHO ICTRP 2020, *EPA for Metastasis Trial 2: NCT03428477 / MO16/053*. Mark A Hull, PhD FRCP (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428477>, abgerufen am:  
01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

72. WHO ICTRP 2020, *OMega-3 Fatty Acid for the Immune Modulation of Colorectal Cancer: NCT03661047 / 18-097*. Mingyang Song (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661047>, abgerufen am:  
01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

73. WHO ICTRP 2020, *PREPARE-IT. Prevention of COVID19 With EPA in Healthcare Providers at Risk - Intervention Trial: NCT04460651 / PREPARE-IT. Version 1.2*.

Estudios Clínicos Latino América (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460651>, abgerufen am:  
01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

74. WHO ICTRP 2020, *Prevention Using EPA Against colorectal Cancer: NCT04172636 / To be assigned*. Harvard Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172636>, abgerufen am:  
01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

75. WHO ICTRP 2020, *Prevention Using EPA Against colorectal Cancer: NCT04216251 / 19-402*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216251>, abgerufen am:

01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

76. WHO ICTRP 2020, *The Use of Icosapent Ethyl on Vascular Progenitor Cells in Individuals With Elevated Cardiovascular Risk: NCT04562467 / Pro00043561*. Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562467>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A4.

77. WHO ICTRP 2020, *Vascepa to Accelerate Lipoprotein Uptake and Elimination: NCT03885661 / AMR-01-01-0024;823489*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885661>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

78. WHO ICTRP 2021. *A study to test how effective and safe AMR101 (study drug) is in patients with very high fasting triglyceride levels: CTRI/2010/091/000073 / AMR-01-01-0016;NCT01047683*. Amarin Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000073>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1, A4, A6.

79. WHO ICTRP 2021. *Pharmacodynamic Effects of a Free-Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acid in Adults With Hypertriglyceridemia: NCT04177680 / MAT-002*. Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04177680>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A2.

80. WHO ICTRP 2021. *Safety, Tolerability, and Efficacy of Selonsertib, Firsocostat, and Cilofexor in Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): NCT02781584 / GS-US-384-3914*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781584>, abgerufen am: 01.06.2021.

Ausschlussgrund: A1.

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REDUCE-IT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In der REDUCE-IT-Studie sollte die Hypothese getestet werden, dass Icosapent-Ethyl 4 g/Tag als Zusatztherapie zu einer LDL-C-senkenden Statintherapie bei Patienten mit erhöhten TG-Werten und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich der Reduktion von langfristigen kardiovaskulären Ereignissen einer alleinigen Statintherapie überlegen ist. Die Statintherapie als Standardbehandlung für das Management eines hohen kardiovaskulären Risikos wurde vor Studienbeginn stabilisiert. Die Wirkmechanismen von Icosapent-Ethyl unterscheiden sich von denen einer Statintherapie und sind wahrscheinlich additiv zu denen der Statintherapie.</p> <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, bei Patienten mit einem LDL-C-Zielwert unter Statintherapie, die eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko und erhöhte TG-Werte aufwiesen (Nüchtern-TG <math>\geq 135</math> mg/dl<sup>23</sup> und <math>&lt; 500</math> mg/dl [<math>\geq 1,53</math> mmol/l und <math>&lt; 5,64</math> mmol/l]), die Wirkung von Icosapent-Ethyl 4 g/Tag auf die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Komponente des folgenden Kombinationsendpunkts aus schweren kardiovaskulären Ereignissen zu beurteilen: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) (einschließlich stummer MI), nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation, instabile Angina, die laut invasiver/nichtinvasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen war und eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte.</p> <p><b>Sekundäres Ziel:</b></p> <p>Als wichtigstes sekundäres Ziel dieser Studie wurde die Wirkung der Therapie auf die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummem MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall beurteilt.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele bestanden in der Beurteilung der Therapiewirkung auf die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummem MI)</li> <li>- Tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer MI)</li> <li>- Nichtelektive Koronarrevaskularisation (mit einer Klassifikation als notfallmäßig oder dringend)</li> </ul>

<sup>23</sup> Hier ist zu beachten, dass im Originalprüfplan für den qualifizierenden Nüchtern-TG-Wert ein unteres Ende von  $\geq 135$  mg/dl festgelegt wurde, was einer 10-prozentigen Abweichung vom unteren Nüchtern-TG-Zielspiegel von  $\geq 150$  mg/dl entspricht; diese 10-prozentige Abweichung wurde angesichts der Variabilität der TG-Spiegel aufgenommen. Im Rahmen von Prüfplanänderung 1 (16. Mai 2013) wurde das untere Ende des Nüchtern-TG-Werts von  $\geq 135$  mg/dl auf  $\geq 200$  mg/dl erhöht, um mehr Patienten mit TG-Werten von 200 mg/dl oder höher in die Studie aufnehmen zu können.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiovaskulärer Tod</li> <li>- Instabile Angina, die laut invasiver/nichtinvasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen war und eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte</li> <li>- Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>- Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummem MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall</li> <li>- Gesamtmortalität.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, Zuteilungsverhältnis 1: 1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Prüfplanänderungen</b></p> <p>Der ursprüngliche REDUCE-IT-Prüfplan vom 02. August 2011 wurde von der FDA im Rahmen einer speziellen Prüfplanbewertung (special protocol assessment, SPA) am 05. August 2011 genehmigt.</p> <p>Es gab zwei Prüfplanänderungen gegenüber der ursprünglichen klinischen Studie. Beide Prüfplanänderungen wurden vom Sponsor initiiert und am 16. Mai 2013 bzw. am 29. Juni 2016 im Rahmen des SPA-Prozesses von der FDA geprüft und genehmigt.</p> <p><b>Prüfplanänderung 1 (16.05.2013): wichtigste Änderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der erforderliche Nüchtern-TG-Wert beim Screening wurde von 135 mg/dl (entspricht einer berücksichtigten 10-prozentigen Variabilität des Zielwerts von 150 mg/dl) auf 200 mg/dl erhöht (ohne berücksichtigte Variabilität).</li> <li>• Mit Blick auf die sekundäre Endpunktkomponente „instabile Angina“ wurde klargestellt, dass dieses Ereignis laut invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen sein und eine notfallmäßige Hospitalisierung erfordert haben musste.</li> <li>• Mit Blick auf die Einschlusskriterien zur kardiovaskulären Risikokategorie 1 wurde klargestellt, dass bei einer kardiovaskulären Mehrgefäß-Krankheit in mindestens zwei großen epikardialen Koronararterien eine Stenose <math>\geq 50\%</math> vorliegen musste, mit oder ohne vorangegangene Revaskularisation.</li> <li>• Die Patienten mussten sich einverstanden erklären, während des gesamten Verlaufs der Studie eine ärztlich empfohlene Diät zu halten.</li> <li>• Die klinische Sicherheit wurde auf den neuesten Stand gebracht, indem die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den von Amarin durchgeführten Hypertriglyceridämie-Studien aufgenommen wurden, wie sie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der von der FDA zugelassenen Produktinformation für Vascepa® enthalten sind (z. B. Arthralgie und oropharyngeale Schmerzen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Prüfpräparats bzw. Placebos oder bekannter Überempfindlichkeit gegen Fisch und/oder Schalentiere wurden ausgeschlossen.</li> <li>• Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder chronischer Diarrhoe wurden ausgeschlossen. Es wurden Auswaschkriterien für Patienten eingeführt, die Niacin oder Fibrate erhielten. Patienten in den Niederlanden, die &gt; 300 mg EPA/DHA erhielten, wurden ausgeschlossen. Das Ausschlusskriterium zur Kreatinkinase wurde von &gt; 10 × ULN zu &gt; 5 × ULN geändert.</li> <li>• Die Bestimmung der Fallzahl wurde präzisiert, um die Bedingungen zu definieren, unter denen die Aufnahme von Patienten eine Prüfplanänderung erfordern würde.</li> <li>• Für Patienten, die einen Studientermin 1.1 absolviert haben, wurde die Dauer des Screenings von 42 auf 60 Tage verlängert.</li> <li>• Es wurde ein Telefonkontakt mit den Patienten an Tag 270 ± 5 Tage aufgenommen.</li> <li>• Es wurde dargelegt, dass Gentests auf anonymer Basis erfolgen.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass tertiäre Analysen anhand der ITT-Population durchgeführt werden und dass keine Adjustierungen für multiples Testen erfolgen.</li> <li>• Die geplanten Subgruppenanalysen wurden hinsichtlich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte aktualisiert.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die einleitenden Informationen/Hintergrundinformationen aktualisiert und einige administrative Klarstellungen vorgenommen.</p> <p><b>Prüfplanänderung 2 (08.07.2016): wichtigste Änderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die sekundären und tertiären Endpunkte und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß den Kommentaren der FDA aktualisiert, wie in den Abschnitten 8.2, 8.3, 9.5.4.2 und 9.5.4.3 des Studienberichts wiedergegeben: Der kombinierte Endpunkt aus schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiovascular events, MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall) wurde als „wichtiger sekundärer Endpunkt“ bezeichnet und die sekundären Endpunkte wurden vereinheitlicht und neu geordnet, um das primäre Ziel und die wichtigsten sekundären Ziele besser zu verdeutlichen. Mehrere frühere sekundäre Endpunkte wurden in tertiäre Endpunkte umgewandelt, wobei eine Definition dieser tertiären</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte zum metabolischen Syndrom und neu auftretender Hypertonie ergänzt wurde. Es wurde klargestellt, dass Ereignisse im Sinne der tertiären Endpunkte zu adjudizieren sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Hinblick auf das Nüchtern-Lipidprofil wurden eine direkte Bestimmung des LDL-C bei Studientermin 2 und 4 sowie eine Berechnung des LDL-C nach Hopkins bei allen Studienterminen aufgenommen.</li> <li>• Es wurde eine Liste von potentiellen Gentests aufgenommen.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass über die geplanten 7.990 Patienten hinaus zusätzliche Patienten aufgenommen werden können, falls sich herausstellt, dass die Anzahl der zum primären Endpunkt beitragenden Ereignisse geringer ist als prognostiziert und nicht mit den Prognosen übereinstimmt. Außerdem sollten im Fall einer Aufnahme von mehr als 7.990 Patienten die neuen Patienten auf die KV-Risikokategorie 1 beschränkt sein. Dementsprechend wurde die geplante Dauer der Rekrutierung und der Studie auf ~4,2 bzw. ~6,5 Jahre verlängert. Angesichts der verlängerten Studiendauer wurden zusätzliche Studientermine vorgesehen.</li> <li>• Es wurde der Hinweis aufgenommen, dass alle nach der Randomisierung erhobenen EKG-Ergebnisse zur Abklärung eines stummen Myokardinfarkts an den Ausschuss für klinische Ereignisse geschickt werden sollten.</li> <li>• Einzelheiten zur geplanten statistischen Methodik wurden ergänzt, wie in Abschnitt 9.7.1 des Studienberichts dargestellt.</li> <li>• Es wurde eine zusätzliche Zwischenanalyse vorgesehen, nachdem etwa 80 % der gesamten primären Endpunktereignisse erreicht waren.</li> <li>• Es wurden Anweisungen zum Absetzen von Statinen und zur Einleitung von Arzneimitteln nach der Randomisierung ergänzt, die wegen einer instabilen Dosierung <math>\geq 28</math> Tage vor dem Screening ausgeschlossen wurden, falls medizinisch erforderlich.</li> <li>• Patienten, die während der Screeningphase (nach Studientermin 1) PCSK9-Inhibitoren anwendeten und/oder planteten, diese während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase der Studie anzuwenden, wurden ausgeschlossen. Um für die Studienteilnahme geeignet zu sein, durften die Patienten innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-Studientermin keine PCSK9-Inhibitoren angewendet haben.</li> <li>• Behandlungsabbrüche/Teilnahmeabbrüche und Gründe für ein vorzeitiges Absetzen des Prüfpräparats wurden präzisiert: Die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit wurde „bei Probanden, die die Therapie abbrachen, aber in der Studie verblieben“ (d. h. „Patienten in der Studie, aber ohne Behandlung“) fortgesetzt. Abbruch aufgrund einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schließung des Prüfzentrums wurde aufgenommen. Darüber hinaus wurden die einleitenden Informationen/Hintergrundinformationen überarbeitet und einige administrative und operationelle Klarstellungen vorgenommen. Weitere Einzelheiten zu Prüfplanänderungen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</p> <p><b>Ergänzungen zur geplanten statistischen Methodik</b></p> <p>Für eine weitergehende Auswertung der Daten wurden Post-hoc-Analysen vorgenommen. Erste Post-hoc-Analysen wurden zum Vergleich der Wirkungen von Icosapent-Ethyl und Placebo bezüglich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt, aufgeschlüsselt nach Patienten, die unter Placebo nach einem Jahr einen Anstieg der LDL-C-Werte bzw. keine Veränderung/eine Verminderung der LDL-C-Werte aufwiesen, zusammen mit direkten Vergleichen zwischen diesen beiden Placebogruppen. Ähnliche Post-hoc-Analysen erfolgten zum Vergleich der Wirkungen von Icosapent-Ethyl und Placebo bezüglich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte, aufgeschlüsselt nach Patienten, die unter Placebo einen Anstieg bzw. keine Veränderung/eine Verminderung der Nicht-HDL-C-, TG- und HDL-C-Werte (jeweils nach einem Jahr) sowie der Apo B- und hsCRP-Werte (jeweils nach zwei Jahren) aufwiesen.</p> <p>Es wurden weitere Post-hoc-Analysen des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte vorgenommen, bei denen die Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Diarrhoe zensiert wurden (als potentieller Marker in einem theoretischen Szenario der Malabsorption).</p> <p>Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurden als potentielle Sicherheitssignale post hoc analysiert, obwohl es sich nicht um vorab spezifizierte behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) von besonderem Interesse handelte.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten waren für eine Aufnahme in die Studie geeignet, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der ursprüngliche Prüfplan sah für den qualifizierenden Nüchtern-TG-Wert einen unteren Grenzwert von <math>\geq 135</math> mg/dl (1,53 mmol/l) vor, was einer berücksichtigten 10-prozentigen Variabilität der TG-Spiegel und einer unteren Grenze des qualifizierenden Nüchtern-TG-Werts von <math>\geq 150</math> mg/dl (1,69 mmol/l) entsprach, sowie einen oberen TG-Grenzwert von <math>&lt; 500</math> mg/dl (5,64 mmol/l). Im Rahmen von Prüfplanänderung 1 (16. Mai 2013) wurde die untere Grenze des Nüchtern-TG-Werts von <math>\geq 135</math> mg/dl auf <math>\geq 200</math> mg/dl (2,26 mmol/l) erhöht, um mehr Patienten mit TG-Werten von 200 mg/dl oder höher in die Studie aufnehmen zu können.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. LDL-C &gt; 40 mg/dl (1,04 mmol/l) und ≤ 100 mg/dl (2,60 mmol/l) und stabile Statintherapie (mit oder ohne Ezetimib) seit mindestens 4 Wochen vor der für die Randomisierung qualifizierenden Bestimmung der LDL-C- und TG-Ausgangswerte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabile Therapie war definiert als Behandlung mit ein und demselben Statin in gleichbleibender Tagesdosis seit mindestens 28 Tagen vor der qualifizierenden Bestimmung der Lipidwerte (TG und LDL-C) sowie, falls zutreffend, Behandlung mit Ezetimib in gleichbleibender Tagesdosis seit mindestens 28 Tagen vor der qualifizierenden Bestimmung der Lipidwerte (TG und LDL-C). Patienten, deren Statintherapie bzw. Anwendung von Ezetimib bei Studientermin 1 eingeleitet wurde oder deren Statintyp, Statindosis bzw. Ezetimib-Dosis bei Studientermin 1 geändert wurde, mussten ab der Einleitung/Änderung eine Stabilisierungsphase von mindestens 28 Tagen durchlaufen, und nach der Auswaschphase (bei Studientermin 1.1) mussten ihre qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden.</li> <li>• Statine konnten mit oder ohne Ezetimib verabreicht werden.</li> </ul> <p>Hinweis: Wenn sich beim ersten Qualifizierungstermin (Studientermin 1) herausstellte, dass die Patienten qualifizierende TG- und LDL-C-Werte aufwiesen und alle anderen Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, konnten sie bei Studientermin 2 die Randomisierung durchlaufen. Wenn sich Patienten beim ersten Qualifizierungstermin (Studientermin 1) nicht für eine Teilnahme qualifizierten, war ein zweiter Termin zur erneuten Qualifizierung (Studientermin 1.1) zulässig. Im Fall von Patienten, bei denen eine Stabilisierung und/oder eine Auswaschung von Arzneimitteln erforderlich war, wurde der zweite Termin zur erneuten Qualifizierung (Studientermin 1.1) nach der Stabilisierungs-/Auswaschphase angesetzt.</p> <p>3. Entweder eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung (in kardiovaskuläre Risikokategorie 1) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko (in kardiovaskuläre Risikokategorie 2). Die kardiovaskulären Risikokategorien waren folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Risikokategorie 1 (Sekundärpräventionskohorte): definiert als Männer und Frauen im Alter von ≥ 45 Jahren mit mindestens einem der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentierte kardiovaskuläre Krankheit (KVK); mindestens eines der folgenden Primärkriterien musste erfüllt sein:</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dokumentierte Mehrgefäß-KVK (Stenose <math>\geq 50\%</math> in mindestens zwei großen epikardialen Koronararterien mit oder ohne vorangegangene Revaskularisation).</li> <li>▪ Dokumentierter vorangegangener Myokardinfarkt.</li> <li>▪ Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung mit hohem Risiko und objektivem Nachweis einer Ischämie: ST-Strecken-Abweichung oder Biomarker-Positivität.</li> <li>- Dokumentierte zerebrovaskuläre Erkrankung oder Erkrankung der A. carotis; eines der folgenden Primärkriterien musste erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dokumentierter vorangegangener ischämischer Schlaganfall.</li> <li>▪ Symptomatische Erkrankung der A. carotis mit <math>\geq 50\%</math> Stenose der A. carotis.</li> <li>▪ Asymptomatische Erkrankung der A. carotis mit <math>\geq 70\%</math> Stenose der A. carotis laut Angiografie oder Duplex-Sonografie.</li> <li>▪ Revaskularisation der A. carotis in der Anamnese (kathetergestützt oder chirurgisch).</li> </ul> </li> <li>- Dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit; mindestens eines der folgenden Primärkriterien musste erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knöchel-Arm-Index (ABI) <math>&lt; 0,9</math> mit Symptomen einer Claudicatio intermittens.</li> <li>▪ Aortoiliakale oder periphere arterielle Intervention in der Anamnese (kathetergestützt oder chirurgisch).</li> </ul> </li> <li>• Kardiovaskuläre Risikokategorie 2 (Primärpräventionskohorte): definiert als Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2), der eine medikamentöse Behandlung erfordert.</li> <li>- Männer und Frauen im Alter von <math>\geq 50</math> Jahren.</li> <li>- Mindestens eines der folgenden Kriterien bei Studientermin 1 (zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer im Alter von <math>\geq 55</math> Jahren oder Frauen im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren.</li> <li>▪ Aktueller Raucher oder Rauchstopp innerhalb von 3 Monaten vor Studientermin 1.</li> <li>▪ Hypertonie (Blutdruck <math>\geq 140</math> mmHg systolisch oder <math>\geq 90</math> mmHg diastolisch) oder unter blutdrucksenkender Medikation.</li> <li>▪ HDL-C <math>\leq 40</math> mg/dl bei Männern oder <math>\leq 50</math> mg/dl bei Frauen.</li> <li>▪ hsCRP <math>&gt; 3,00</math> mg/l (0,3 mg/dl).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance (KrCL) &gt; 30 und &lt; 60 ml/Min (&gt; 0,50 und &lt; 1,00 ml/Sekunde).</li> <li>▪ Retinopathie, definiert als eines der Folgenden: nichtproliferative Retinopathie, präproliferative Retinopathie, proliferative Retinopathie, Makulopathie, fortgeschrittene diabetische Augenerkrankung oder Photokoagulation in der Anamnese.</li> <li>▪ Mikro- oder Makroalbuminurie. Mikroalbuminurie war definiert als entweder positiver Micral<sup>®</sup>- oder sonstiger Streifen-Test (kann der Patientenakte entnommen worden sein), Albumin/Kreatinin-Quotient <math>\geq 2,5</math> mg/mmol oder Albuminausscheidungsrate <math>\geq 20</math> mg/Min über ein definiertes Zeitintervall bei mindestens zwei konsekutiven Messungen; Makroalbuminurie war definiert als Albustix<sup>®</sup>- oder sonstiger Dipstick-Nachweis einer großen Proteinurie, Albumin/Kreatinin-Quotient <math>\geq 25</math> mg/mmol oder Albuminausscheidungsrate <math>\geq 200</math> mg/Min über ein definiertes Zeitintervall bei mindestens zwei konsekutiven Messungen.</li> <li>▪ ABI &lt; 0,9 ohne Symptome einer Claudicatio intermittens (Patienten mit ABI &lt; 0,9 mit Symptomen einer Claudicatio intermittens wurden der kardiovaskulären Risikokategorie 1 zugeordnet).</li> </ul> <p>Hinweis: Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung gemäß obiger Definition waren auf Grundlage der kardiovaskulären Kriterien für die Teilnahme geeignet und sollten in die kardiovaskuläre Risikokategorie 1 aufgenommen werden. Nur bei Patienten mit Diabetes ohne nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung gemäß obiger Definition musste mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor, wie oben aufgelistet, vorliegen. Diese Patienten sollten in die kardiovaskuläre Risikokategorie 2 aufgenommen werden.</p> <p>4. Frauen mussten alle 3 nachstehenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwanger.</li> <li>• Nicht stillend.</li> <li>• Keine Planung einer Schwangerschaft während der Studie.</li> </ul> <p>5. Bei gebärfähigen Frauen musste vor der Randomisierung ein Urin-Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis vorliegen. Frauen galten als nicht gebärfähig, wenn sie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, dokumentiert durch den Prüfer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hysterektomie, Tubenligatur oder beidseitige Ovarektomie vor Unterzeichnung des ICF.</li> <li>• Postmenopausaler Status, definiert als letzte Menstruationsblutung vor <math>\geq 1</math> Jahr, oder Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im menopausalen Bereich.</li> </ul> <p>6. Gebärfähige Frauen mussten sich bereit erklären, vom Screening bis zum Ende der Studie eine akzeptable Kontrazeption zu praktizieren, es sei denn, ihr(e) Sexualpartner war/waren chirurgisch sterilisiert oder die Frau war sexuell abstinert.</p> <p>7. Die Patienten haben den Studienablauf verstanden, waren gewillt, sich an den Studienplan zu halten und haben vor dem Screening ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung dokumentiert.</p> <p>8. Die Patienten stimmten zu, während des gesamten Verlaufs der Studie eine ärztlich empfohlene Diät zu halten.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten waren von der Studie auszuschließen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwere Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association-Klasse IV).</li> <li>2. Jegliche lebensbedrohliche Erkrankung mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von höchstens 2 Jahren (außer kardiovaskuläre Erkrankung).</li> <li>3. Aktive schwere Lebererkrankung (beurteilt bei Studientermin 1): Zirrhose, aktive Hepatitis, Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) <math>&gt; 3 \times</math> obere Normgrenze (ULN) oder Gallengangsobstruktion mit Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin <math>&gt; 2 \times</math> ULN).</li> <li>4. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) <math>&gt; 10,0 \%</math> (oder <math>&gt; 86</math> mmol/mol in IFCC-Einheiten) beim Screening (Studientermin 1). Wann Patienten dieses Kriterium bei Studientermin 1 nicht erfüllten, konnten eine Optimierung ihrer Diabetestherapie und eine erneute Messung bei Studientermin 1.1 erfolgen.</li> <li>5. Schlecht eingestellte Hypertonie: Blutdruck <math>\geq 200</math> mmHg systolisch oder <math>\geq 100</math> mmHg diastolisch (trotz blutdrucksenkender Therapie).</li> <li>6. Geplante koronare Intervention (wie Stentimplantation oder Bypass-Operation) oder jegliche größere nichtkardiale Operation. Die Patienten konnten, nachdem sie sich von der Intervention/Operation erholt hatten, erneut im Hinblick auf</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Studienteilnahme beurteilt werden (beginnend bei Studientermin 1.1).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Bekannter familiärer Lipoprotein-Lipase-Mangel (Fredrickson-Typ 1), Apolipoprotein-C-II-Mangel oder familiäre Dysbetalipoproteinämie (Fredrickson-Typ 3).</li> <li>8. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening (Studientermin 1). Die Patienten durften während ihrer Teilnahme an dieser Studie an keiner anderen Studie mit einer in der Erprobung befindlichen Medikation oder einem in der Erprobung befindlichen Medizinprodukt teilnehmen. (Die Teilnahme an einer Register- oder Beobachtungsstudie ohne zusätzliche therapeutische Intervention war erlaubt.)</li> <li>9. Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen eine Statintherapie.</li> <li>10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Prüfpräparats bzw. Placebos; bekannte Überempfindlichkeit gegen Fisch und/oder Schalentiere.</li> <li>11. Anamnestisch bekannte akute oder chronische Pankreatitis.</li> <li>12. Malabsorptionssyndrom und/oder chronische Diarrhoe (Hinweis: Bei Patienten mit einer vorangegangenen Magen-/Darm-Bypass-Operation wurde von einer Malabsorption ausgegangen, weshalb diese Patienten nicht für eine Teilnahme geeignet waren; Patienten, die sich einer Magenbandoperation unterzogen hatten, waren für eine Teilnahme geeignet).</li> <li>13. Lipidverändernde Medikationen, Nahrungsergänzungsmittel oder Nahrungsmittel außer dem Prüfpräparat und Statinen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie während des Screenings (Studientermin 1) Niacin &gt; 200 mg/Tag oder Fibrate erhielten und/oder während der Studie eine solche Behandlung geplant war. Bei Patienten, die während der letzten 28 Tage vor Studientermin 1 Niacin &gt; 200 mg/Tag oder Fibrate erhalten hatten, war nach der letzten Dosis eine Auswaschphase von mindestens 28 Tagen einzuhalten, und nach der Auswaschphase (Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden.</li> <li>• Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie während des Screenings (Studientermin 1) Omega-3-Fettsäure (O3FA) enthaltende Medikationen (verschreibungspflichtige Arzneimittel mit EPA und/oder DHA) erhielten und/oder während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase dieser Studie eine solche Behandlung geplant war. Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, musste bei Patienten, die während der letzten 28 Tage vor Studientermin 1 O3FA-Medikationen erhalten hatten (außer Patienten in den Niederlanden), nach der letzten Dosis eine</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswaschphase von mindestens 28 Tagen eingehalten werden, und nach der Auswaschphase (bei Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden. Ausschließlich für Patienten in den Niederlanden: Patienten unter Behandlung mit EPA und/oder DHA enthaltenden Medikationen waren ausgeschlossen; eine Auswaschung war nicht gestattet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die während der Screeningphase (nach Studientermin 1) Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, die O3FA enthielten (z. B. Leinsamen-, Fisch-, Krill- oder Algenöl), und/oder planten, diese während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase der Studie einzunehmen, wurden ausgeschlossen. Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, musste bei Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor Studientermin 1 &gt; 300 mg/Tag O3FA (kombinierte Menge von EPA und DHA) eingenommen hatten (außer Patienten in den Niederlanden), nach der letzten Einnahme eine Auswaschphase von mindestens 28 Tagen eingehalten werden, und nach der Auswaschphase (bei Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden. Ausschließlich für Patienten in den Niederlanden: Patienten, die O3FA enthaltende Nahrungsergänzungsmittel mit &gt; 300 mg/Tag EPA und/oder DHA einnahmen, waren ausgeschlossen; eine Auswaschung war nicht gestattet.</li> <li>• Patienten, die während der Screeningphase (nach Studientermin 1) Gallensäure-Sequestriermittel anwendeten und/oder während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase der Studie eine solche Behandlung planten, wurden ausgeschlossen. Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, musste bei Patienten, die innerhalb von 7 Tagen vor Studientermin 1 Gallensäure-Sequestriermittel erhalten hatten, nach der letzten Dosis eine Auswaschphase von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, und nach der Auswaschphase (bei Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden.</li> <li>• Patienten, die während der Screeningphase (nach Studientermin 1) Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK9-)Inhibitoren anwendeten und/oder während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase der Studie eine solche Behandlung planten, wurden ausgeschlossen. Um für die Studienteilnahme geeignet zu sein, durften die Patienten innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studientermin keine PCSK9-Inhibitoren angewendet haben.</p> <p>14. Andere Medikationen (nicht zur Veränderung der Lipidwerte indiziert):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Tamoxifen, Östrogenen, Gestagenen, Schilddrüsenhormonen, systemischen Kortikosteroiden (lokale, topische, inhalative und/oder nasale Kortikosteroide waren erlaubt) oder mit HIV-(Humanes-Immundefizienzvirus-)Proteasehemmern während des Screenings, deren Dosierung nicht seit <math>\geq 28</math> Tagen vor Bestimmung der qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) stabil war. Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, musste bei Patienten, die diese Medikationen innerhalb von 28 Tagen vor Studientermin 1 nicht in stabiler Dosierung erhalten hatten, nach der letzten Dosisänderung eine Stabilisierungsphase von mindestens 28 Tagen eingehalten werden, und nach der Stabilisierungsphase (bei Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden.</li> <li>• Patienten, die während des Screenings (nach Studientermin 1) Cyclophosphamid oder systemische Retinoide anwendeten und/oder während der Behandlungs-/Nachbeobachtungsphase der Studie eine solche Behandlung planten, wurden ausgeschlossen. Um für eine Studienteilnahme geeignet zu sein, musste bei Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor Studientermin 1 solche Medikationen erhalten hatten, nach der letzten Dosis eine Auswaschphase von mindestens 28 Tagen eingehalten werden, und nach der Auswaschphase (bei Studientermin 1.1) mussten die qualifizierenden Lipidwerte (TG und LDL-C) bestimmt werden.</li> </ul> <p>15. Bekanntes erworbenes Immundefizienzsyndrom (AIDS); HIV-positive Patienten ohne AIDS konnten teilnehmen.</p> <p>16. Notwendigkeit einer Peritonealdialyse oder Hämodialyse wegen einer bestehenden Niereninsuffizienz oder <math>KrCL &lt; 30</math> ml/Min (0,50 ml/Sekunde).</p> <p>17. Unklare Kreatinkinase-Konzentration <math>&gt; 5 \times ULN</math> oder Kreatinkinase-Erhöhung aufgrund einer bekannten Muskelerkrankung (z. B. Polymyositis, mitochondriale Dysfunktion) bei Studientermin 1.</p> <p>18. Jegliche Erkrankung oder Therapie, die nach Ermessen des Prüfers dazu geführt hätte, dass der Patient einem Risiko ausgesetzt bzw. die Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten gewesen wäre.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische Studie wurde an 473 Prüfzentren in 11 Ländern durchgeführt: USA, Niederlande, Ukraine, Russische

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Föderation, Südafrika, Polen, Indien, Kanada, Rumänien, Australien und Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Parallelgruppenstudie mit den folgenden Interventionen: Intervention: Icosapent-Ethyl: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patienten erhielten zweimal täglich 2 g (jeweils zwei Kapseln zu 1 g) Icosapent-Ethyl (4 g pro Tag)</li> </ul> Kontrolle: Placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patienten erhielten zweimal täglich zwei Kapseln (vier Kapseln pro Tag)</li> </ul> Die Patienten erhielten in beiden Behandlungsarmen eine optimierte Statintherapie und – falls nötig – Ezetimib. Darüber hinaus erhielten die Patienten eine Behandlung für Ihre Grunderkrankung.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Analyse des primären Endpunkts</b></p> <p>Der primäre Endpunkt bestand in der Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Komponente der Kombination aus den folgenden klinischen Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiovaskulärer Tod</li> <li>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkt; zur Detektion eines stummen Myokardinfarkts erfolgten jährliche EKG-Aufzeichnungen)</li> <li>Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>Koronarrevaskularisation</li> <li>Instabile Angina, die laut invasiver/nichtinvasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen war und eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderte</li> </ul> <p><b>Analyse des wichtigsten sekundären kombinierten Endpunkts</b></p> <p>Als wichtigster sekundärer kombinierter Endpunkt wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummem Myokardinfarkt) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (d. h. MACE3-Endpunkt) beurteilt.</p> <p><b>Beurteilung der Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausmaß der Exposition</li> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere signifikante unerwünschte Ereignisse</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es gab zwei Prüfplanänderungen gegenüber der ursprünglichen klinischen Studie.</p> <p><b>Prüfplanänderung 1 (16.05.2013):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Blick auf die sekundäre Endpunktkomponente „instabile Angina“ wurde klargestellt, dass dieses Ereignis laut invasiver/ nichtinvasiver Untersuchung auf eine Myokardischämie zurückzuführen sein und eine notfallmäßige Hospitalisierung erfordert haben musste. Mit dieser Änderung sollten Unsicherheiten, ob ein Ereignis als instabile Angina zu werten ist oder nicht, ausgeräumt werden.</li> <li>• Die klinische Sicherheit wurde auf den neuesten Stand gebracht, indem die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den von Amarin durchgeführten Hypertriglyceridämie-Studien aufgenommen wurden, wie sie in der von der FDA zugelassenen Produktinformation für Vascepa® enthalten sind (z. B. Arthralgie und oropharyngeale Schmerzen).</li> </ul> <p><b>Prüfplanänderung 2 (08.07.2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die sekundären und tertiären Endpunkte und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß den Kommentaren der FDA aktualisiert, wie in den Abschnitten 8.2, 8.3, 9.5.4.2 und 9.5.4.3 des Studienberichts wiedergegeben: Der kombinierte Endpunkt aus schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiovascular events, MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall) wurde als „wichtiger sekundärer Endpunkt“ bezeichnet und die sekundären Endpunkte wurden vereinheitlicht und neu geordnet, um das primäre Ziel und die wichtigsten sekundären Ziele besser zu verdeutlichen. Mehrere frühere sekundäre Endpunkte wurden in tertiäre Endpunkte umgewandelt, wobei eine Definition dieser tertiären Endpunkte zum metabolischen Syndrom und neu auftretender Hypertonie ergänzt wurde. Es wurde klargestellt, dass Ereignisse im Sinne der tertiären Endpunkte zu adjudizieren sind.</li> </ul> <p>Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurden als potentielle Sicherheitssignale post hoc analysiert, obwohl es sich nicht um vorab spezifizierte behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) von besonderem Interesse handelte.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Schätzung der Fallzahl, wie im ursprünglichen Prüfplan (02. August 2011) dargestellt, beruhte auf der Annahme einer relativen Reduktion des primären Endpunkts um etwa 15 % unter Icosapent-Ethyl, ausgehend von einer Ereignisrate von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23,6 % nach 4 Jahren (5,9 % pro Jahr) in der Placebogruppe (entsprechend einer HR von 0,85). Diese ursprünglich angenommene jährliche Ereignisrate von 5,9 % in der Placebogruppe, bezogen auf den primären Endpunkt, basierte auf publizierten kardiovaskulären Outcomestudien mit Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko unter Statintherapie und ähnlichen Endpunktkomponenten wie im Studiendesign von REDUCE-IT vorgesehen. Die geplante Rekrutierung von 7.990 Patienten spiegelt eine etwas konservativere angenommene jährliche Ereignisrate unter Placebo von 5,2 % wider; dies wurde vor Studienbeginn und nach Rücksprache mit der FDA beschlossen, um eine angemessene statistische Power sicherzustellen, falls die tatsächliche Ereignisrate unter Placebo niedriger sein sollte als die ursprüngliche Schätzung von 5,9 %.</p> <p>Die aktualisierte Fallzahlberechnung beruhte auf den Annahmen einer konstanten Hazard Ratio und einer asymmetrischen Rekrutierungsrate über die Zeit, wobei keine Dropouts eingerechnet wurden. Es wurde von einer Risikoreduktion entsprechend einer HR von 0,85 (Icosapent-Ethyl versus Placebokontrolle) ausgegangen. Um eine solche HR mit einer statistischen Power von ungefähr 90 % bei einem 2-seitigen Alphaniveau von 5 % und mit zwei Zwischenanalysen zu beobachten, waren insgesamt ungefähr 1.612 Ereignisse erforderlich.</p> <p>Es wurde von einem Rekrutierungszeitraum von etwa 4,2 Jahren ausgegangen, wobei 20 % im ersten Jahr, 40 % im zweiten Jahr, 20 % im dritten Jahr, 19 % im vierten Jahr und das restliche 1 % in den letzten 0,2 Jahren rekrutiert werden sollten. Die maximale Studiendauer wurde auf 6,5 Jahre geschätzt, sofern die Studie nicht wegen Wirksamkeits- oder Sicherheitsproblemen vorzeitig beendet würde. Zudem wurde eine jährliche Ereignisrate von 5,2 % (Hazard Ratio = 0,053) im Kontrollarm angenommen. Unter diesen Annahmen belief sich die geplante Anzahl aufzunehmender Patienten auf 7.990.</p> <p>Es waren zwei Zwischenanalysen geplant, und zwar nach dem Auftreten von etwa 60 % bzw. etwa 80 % der primären Endpunktereignisse.</p> <p>Angesichts der Schwierigkeit, die kombinierte Ereignisrate vorherzusagen, nahm der Sponsor ein verblindetes Monitoring der kombinierten Ereignisrate vor. Wäre die kombinierte Ereignisrate geringer als erwartet, so wäre entweder eine Erhöhung der Patientenzahl, eine Verlängerung der Nachbeobachtungszeit oder eine ausgewogene Anpassung beider Faktoren erforderlich gewesen, um den Stichprobenumfang von 1.612 Ereignissen zu erreichen. Vor Abschluss der Rekrutierungsphase der Studie, d. h. etwa 3 bis 6 Monate vor der geplanten Rekrutierung des 7.990sten Patienten, wurde die tatsächliche Ereignisrate auf Grundlage der gepoolten, verblindeten Akkumulation der primären Endpunktereignisse berechnet und abgebildet. Wenn diese Analysen darauf hindeuteten, dass die Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten primären Endpunktereignis (und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unter angemessener Berücksichtigung von Patienten mit potentiellen primären Endpunktereignissen, bei denen der Adjudikationsprozess unvollständig war) mit den Prognosen übereinstimmte, dann sollte die im Prüfplan festgelegte angestrebte Rekrutierung von 7.990 Patienten fortgesetzt werden. Falls jedoch die Anzahl dieser Ereignisse geringer war als erwartet und nicht mit den Prognosen übereinstimmte, hätte der Sponsor (unter verblindeten Bedingungen) in Erwägung ziehen können, die Patientenzahl neu zu berechnen, die erforderlich ist, um die angestrebte Anzahl von Ereignissen innerhalb des gewünschten Zeitraums zu erreichen, und/oder die Nachbeobachtungszeit zu verlängern. Hätte die prognostizierte Erhöhung der Patientenzahl <math>\leq 25\%</math> der ursprünglichen Zielpopulation von 7.990 Patienten gelegen, so hätte der Sponsor mit dokumentierter Genehmigung des REDUCE-IT-Lenkungsausschusses und des DMC die Rekrutierung auf die neue Zielzahl erhöhen können, ohne dass eine zusätzliche Prüfplanänderung erforderlich gewesen wäre.</p> <p>Unter diesen Bedingungen sollten alle mit dem Prüfplan befassten Prüfer, Institutional Review Boards/Unabhängigen Ethikkommissionen und Aufsichtsbehörden unverzüglich über die Maßnahme informiert werden. Hätte der prognostizierte Anstieg der Patientenzahl <math>&gt; 25\%</math> über dem ursprünglichen Ziel von 7.990 Patienten gelegen (d. h. mehr als 1.998 zusätzliche Patienten), so wäre eine formale Prüfplanänderung eingeleitet worden.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem oben genannten Plan wurde vor der geplanten Rekrutierung des 7.990sten Patienten eine Analyse und Modellierung der gepoolten, verblindeten primären Endpunktereignisse über den Rest der Studie durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse ermöglichte eine Fallzahl von 7.990 randomisierten Patienten mit einer Konfidenz von 95 % das Erreichen der angestrebten 1.612 adjudizierten primären Endpunktereignisse innerhalb des Jahres 2018. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden dem REDUCE-IT-Lenkungsausschuss und dem DMC vorgelegt und von diesen genehmigt. Bis zum Abschluss der Rekrutierung wurden insgesamt 8.179 Patienten randomisiert.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt waren zwei Zwischenanalysen geplant, nachdem etwa 60 % bzw. 80 % der angestrebten Gesamtzahl von primären Endpunktereignissen (1.612) erreicht und adjudiziert waren. Die geplanten Zwischenanalysen beruhten auf einem gruppensequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen, die mit der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets generiert wurden, und sind im Plan für die statistischen Zwischenanalysen beschrieben. Die beiden Sitzungen des Data Monitoring Committee (DMC) zur Bewertung der Zwischenanalysen fanden im September 2016 bzw. im August 2017 statt. Zu diesen Zeitpunkten waren 59,3 % (953 Ereignisse) bzw. 75,8 % (1.218 Ereignisse) der angestrebten 1.606 adjudizierten primären Endpunktereignisse aufgetreten und

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		adjudiziert worden. Bei jeder Zwischenanalyse blieb der Sponsor gegenüber den Studienergebnissen verblindet, und das DMC hatte die Möglichkeit, sich von der Robustheit, Konsistenz und Vollständigkeit der Gesamtheit der Daten über den primären Endpunkt hinaus ein Bild zu machen, um seine Empfehlung bezüglich der Fortführung der Studie zu fundieren. Auf Grundlage der Bewertung beider Zwischenanalysen empfahl das DMC eine Fortführung der Studie wie geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zur Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte verdeckt über ein Internet Web Response System (IWRS), nachdem die Eignung des Patienten bestätigt wurde.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren (Sekundärprävention oder Primärprävention) sowie nach geografischer Region und Anwendung von Ezetimib, um eine bessere Ausgewogenheit der Patientenmerkmale zwischen der Verum- und der Placebogruppe zu erzielen.  Beim Randomisierungstermin (Studientermin 2) wurden die Patienten in verblindeter Weise über das IWRS nach einem computergenerierten Randomisierungsschema im Verhältnis 1 : 1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die als ungeeignet und als Screeningversager eingestuft wurden (entweder bei Studientermin 1 oder bei Studientermin 1.1), konnten nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor zu einem späteren Zeitpunkt erneut gescreent werden und eine neue Patientenidentifikationsnummer erhalten.  Die Zuteilung zur Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte verdeckt über ein Internet Web Response System (IWRS), nachdem die Eignung des Patienten bestätigt wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Gruppenzuteilung der Probanden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden durch das Unternehmen „Bioclinica“ anhand eines IWRS mit einer zentralen Online-Datenbank übernommen. Die Aufnahme wurde von „Cytel“ durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	Die Studie war dreifach verblindet. Weder a) die Patienten noch b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, noch c) diejenigen, die die Endpunkte beurteilten, kannten die spezifische Behandlungszuteilung.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Verblindung wurde durch das Unternehmen „Fisher Clinical Services“ (USA) vorgenommen: Das verblindete Prüfpräparat war in Sets verpackt (jedes Set enthielt 6 Flaschen zu 130 Stück, entsprechend einem Vorrat für 6 Monate), und jedes Set war mit einer 6-stelligen Nummer gekennzeichnet. Bei Studientermin 2 (Randomisierungstermin) wurde jedem Patienten ein Medikamentenset gemäß IWRS ausgehändigt (auf Grundlage des Randomisierungsschemas, das nur Fisher bekannt war). Bei den folgenden Studienterminen wurden den Patienten ein oder zwei Medikamentensets gemäß IWRS zugeteilt, in Abhängigkeit von der Nummer des Studientermins und dem Zeitraum bis zum nächsten geplanten Studientermin.</p> <p>Zudem wurden alle kardiovaskulären Ereignisse durch ein verblindetes klinisches Endpunktkomitee adjudiziert.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Kapseln ähnelten sich aufgrund des identischen Weichgelatinematerials und der Farb- und Geruchlosigkeit des Füllmaterials, einer öligen Flüssigkeit, in Aussehen, Form, Geruch und Geschmack. Daher waren Icosapent-Ethyl- und Placebo-Kapseln für die Patienten und diejenigen, die die Behandlung durchführten, nicht voneinander zu unterscheiden.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Analyse wurden folgende Populationen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Intent-to-Treat-(ITT-)Population, definiert als alle Patienten, die über das IWRS randomisiert wurden. Alle Wirksamkeitsanalysen, einschließlich der primären Analyse, erfolgten anhand der ITT-Population. Die Patienten wurden gemäß ihrer randomisierten Behandlung im Hinblick auf die Wirksamkeit analysiert.</li> <li>• Die modifizierte Intent-to-Treat-(mITT-)Population, definiert als alle randomisierten Patienten, denen nach der Randomisierung das Prüfpräparat ausgehändigt wurde. Die Patienten wurden gemäß ihrer randomisierten Behandlung analysiert.</li> <li>• Die Per-Protocol-(PP-)Population, die alle mITT-Patienten umfasste, bei denen keine wesentlichen Prüfplanverstöße vorlagen und die während der Behandlung eine Compliance <math>\geq 80\%</math> aufwiesen. Um in die PP-Population einbezogen zu werden, musste die Mindestdauer unter Therapie 90 Tage betragen.</li> <li>• Die Sicherheitspopulation, definiert als alle randomisierten Patienten. Die Sicherheitspopulation entsprach der ITT-Population. Die Patienten wurden gemäß ihrer erhaltenen Behandlung im Hinblick auf die Sicherheit analysiert.</li> </ul> <p>Alle statistischen Analysen und Datenzusammenfassungen wurden gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem SAP-Addendum erstellt, wobei beide vor der Datenbankschließung und der endgültigen Entblindung finalisiert wurden. Außerdem wurden ausgewählte Zusatzanalysen aus der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>vorab spezifizierten Liste der Zusatzanalysen vorgenommen, die vor der Datenbankschließung festgelegt wurden. Der Sponsor blieb bis nach der Datenbankschließung gegenüber allen Wirksamkeitsanalysen verblindet. Bei allen Nullhypothesen wurde angenommen, dass kein Behandlungsunterschied besteht. Alle statistischen Tests der Wirksamkeitsendpunkte sollten auf einem allgemeinen 2-seitigen 5%-Signifikanzniveau durchgeführt werden. Die Alphaniveaus für die beiden im Prüfplan festgelegten Zwischenanalysen und die finale Analyse beruhten auf einem gruppensequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen, die mit der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets generiert wurden. Die nachstehende Tabelle zeigt die 1-seitigen und die 2-seitigen Alphaniveaus und Grenzen auf Grundlage eines Z-Tests für jede der beiden Zwischenanalysen und die finale Analyse.</p> <table border="1" data-bbox="687 786 1386 1160"> <thead> <tr> <th data-bbox="687 786 858 891">Analyse</th> <th data-bbox="858 786 1123 891">Wirksamkeitsgrenze (1-seitiges Alphaniveau)</th> <th data-bbox="1123 786 1386 891">Wirksamkeitsgrenze (2-seitiges Alphaniveau)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="687 891 858 1003">Erste Zwischenanalyse</td> <td data-bbox="858 891 1123 1003">0,00356</td> <td data-bbox="1123 891 1386 1003">0,0071</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1003 858 1077">Zweite Zwischenanalyse</td> <td data-bbox="858 1003 1123 1077">0,00885</td> <td data-bbox="1123 1003 1386 1077">0,0177</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1077 858 1160">Finale Analyse</td> <td data-bbox="858 1077 1123 1160">0,02186</td> <td data-bbox="1123 1077 1386 1160">0,0437</td> </tr> </tbody> </table> <p>In Bezug auf den primären Endpunkt wurden alle beobachteten und vom Ausschuss für klinische Ereignisse positiv adjudizierten Daten in der primären Analyse berücksichtigt, einschließlich solcher, die bei Patienten nach einem vorzeitigen Absetzen des Prüfpräparats erhoben wurden.</p> <p>Potentielle Endpunktereignisse wurden vom Ausschuss für klinische Ereignisse ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung adjudiziert.</p> <p>Die Anzahl und die Kaplan-Meier-Schätzungen des prozentualen Anteils von Patienten, bei denen bis zum Abschluss der Studie adjudizierte Ereignisse jeglicher Art auftraten, wurden zusammen mit der Gesamtzahl der jeweiligen Ereignisse dargestellt, aufgeschlüsselt nach Behandlungsarm. Darüber hinaus wurde eine separate Tabelle mit der Anzahl der vom Ausschuss für klinische Ereignisse ausgeschlossenen Ereignisse erstellt.</p> <p>Bei Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis im Sinne des primären Endpunkts auftrat, wurde die Ereigniszeit berechnet als (Datum des ersten Ereignisses – Datum der Randomisierung + 1 Tag). Für die Bestimmung des Ereignisdatums/des Zensierungsdatums galten die folgenden detaillierten Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen bis zum Ende der Studie kein primäres Endpunktereignis auftrat oder die vorzeitig aus</li> </ul>	Analyse	Wirksamkeitsgrenze (1-seitiges Alphaniveau)	Wirksamkeitsgrenze (2-seitiges Alphaniveau)	Erste Zwischenanalyse	0,00356	0,0071	Zweite Zwischenanalyse	0,00885	0,0177	Finale Analyse	0,02186	0,0437
Analyse	Wirksamkeitsgrenze (1-seitiges Alphaniveau)	Wirksamkeitsgrenze (2-seitiges Alphaniveau)												
Erste Zwischenanalyse	0,00356	0,0071												
Zweite Zwischenanalyse	0,00885	0,0177												
Finale Analyse	0,02186	0,0437												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie ausschieden, ohne dass ein primäres Endpunktereignis vorausging, wurden zum Datum ihres letzten Studientermins/Telefonkontakts zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die aufgrund einer adjudizierten unbestimmten Ursache und ohne vorausgegangenes Endpunktereignis verstarben, wurden als adjudizierte kardiovaskuläre Todesfälle gewertet, und diese wurden als Ereignisse in die primäre Analyse einbezogen.</li> <li>• Angesichts des 90-tägigen Beobachtungszeitraums für kardiovaskuläre Ereignisse wurden Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach dem letzten Kontakt ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis an einer nicht-kardiovaskulären Ursache verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die später als 90 Tage nach dem letzten Kontakt ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis an einer nicht-kardiovaskulären Ursache verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Studientermins/Kontakts zensiert.</li> <li>• Für die primäre Analyse von stummen Myokardinfarkt wurde vorausgesetzt, dass alle neu aufgetretenen stummen Myokardinfarkte an dem Tag auftraten, an dem die erste EKG-Ableitung nach Randomisierung auf einen stummen Myokardinfarkt hinwies.</li> </ul> <p>Die Zusammenfassung der Zeit bis zum ersten primären Endpunktereignis erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzungen. Präsentiert wurden die Ereigniswahrscheinlichkeiten nach 6-monatigen Intervallen und die mediane Zeit bis zum Ereignis (falls schätzbar). Die Zeit bis zum Ereignis wurde mithilfe eines Log-Rank-Tests zwischen den Behandlungsgruppen verglichen, stratifiziert nach Stratifizierungsvariablen bei der Randomisierung (kardiovaskuläre Risikokategorie [Primärpräventionskohorte und Sekundärpräventionskohorte], Anwendung von Ezetimib [ja/nein] und geografischer Region [westliche Länder, Osteuropa und Asien-Pazifik-Raum]). Das 2-seitige Alphaniveau für die primäre Analyse wurde von 0,05 auf 0,0437 angepasst, um die beiden Zwischenanalysen zu berücksichtigen, die auf einem gruppensequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen beruhten, generiert mit der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets. Die HR zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde zusammen mit dem 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Die Stratifizierungsvariablen bestanden in der kardiovaskuläre Risikokategorie zu Studienbeginn, der Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn sowie in der geografischen Region. Nicht-stratifizierte Kaplan-Meier-Kurven wurden dargestellt.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Anhand der mITT- und der PP-Population wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Der wichtigste sekundäre Endpunkt (die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[einschließlich stummem Myokardinfarkt] oder nicht-tödlichem Schlaganfall) wurde als Teil des Bestätigungsverfahrens nur dann getestet, wenn die primäre Analyse statistisch signifikant war. Bei der Analyse aller sekundären Endpunkte wurde der Fehler erster Art kontrolliert, indem jeder Endpunkt sequentiell getestet wurde, beginnend mit dem wichtigsten sekundären Endpunkt. Die Tests erfolgten auf einem Signifikanzniveau von 0,0437, wie auch im Fall des primären Endpunkts, und endeten, wenn ein sekundärer Endpunkt gefunden wurde, bei dem sich die Behandlungen nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei allen Analysen wurden p-Werte angegeben, die aber als deskriptiv galten, sobald ein erstes nicht-signifikantes Ergebnis vorlag.</p> <p>Alle sekundären Endpunkte wurden mit den gleichen Methoden analysiert, die auch für den primären Endpunkt vorgegeben waren. Angesichts des 90-tägigen Beobachtungszeitraums für kardiovaskuläre Ereignisse wurde der wichtigste sekundäre Endpunkt bei Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach dem letzten Kontakt ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis an einer nicht-kardiovaskulären Ursache verstarben, zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Der wichtigste sekundäre Endpunkt bei Patienten, die später als 90 Tage nach dem letzten Kontakt ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis an einer nicht-kardiovaskulären Ursache verstarben, wurde zum Zeitpunkt ihres letzten Kontakts zensiert. Nicht-stratifizierte Kaplan-Meier-Kurven wurden dargestellt. Diese Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Wie bei der primären Analyse wurden auch für den wichtigsten sekundären Endpunkt explorative Analysen der Zeit bis zum Ereignis nach 1 Jahr und nach 2 Jahren in der ITT-Population durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die folgenden Subgruppen wurden Subgruppenanalysen des primären Endpunkts und der wichtigsten sekundären Endpunkte präspezifiziert:</p> <p><b>Demografie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich und weiblich)</li> <li>• Alter zu Studienbeginn (&lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Ethnische Gruppe (weiß und nicht-weiß oder sonstige Subgruppe mit einem Anteil von mindestens 10 % an der Gesamtzahl der Patienten)</li> <li>• Geografische Region (westliche Länder, Osteuropa und Asien-Pazifik)</li> <li>• Anwendung von Ezetimib zu Studienbeginn (ja und nein)</li> <li>• USA und Nicht-USA</li> </ul> <p><b>Krankheitsparameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Risikokategorie</li> <li>• Vorliegen/Nichtvorliegen von Diabetes zu Studienbeginn</li> <li>• Niereninsuffizienz zu Studienbeginn (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] &lt; 60 ml/Min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>laut Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</p> <p><b>Behandlungsparameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statinintensität zu Baseline (Statintyp und Behandlungsplan) mit Statinintensitätskategorien gemäß der Definition Cholesterin-Leitlinie von American College of Cardiology/American Heart Association (Stone 2013) und dem 10-Jahres-kardiovaskulären Risikoscore des Patienten (Goff 2014)</li> </ul> <p><b>Lipid-, Lipoprotein- und Biomarker-Parameter zu Studienbeginn:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C (nach Terzil)</li> <li>• HDL-C (nach Terzil und Terzil nach Geschlecht)</li> <li>• TG (nach Terzil und Terzil nach Geschlecht)</li> <li>• RLP-C (nach Terzil)</li> <li>• TG <math>\geq</math> 150 mg/dl und TG &lt; 150 mg/dl</li> <li>• TG <math>\geq</math> 200 mg/dl und TG &lt; 200 mg/dl</li> <li>• TG <math>\geq</math> Median und TG &lt; Median</li> <li>• Höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</li> <li>• Geschlechtsspezifisches höchstes Terzil für TG und niedrigstes Terzil für HDL-C</li> <li>• TG <math>\geq</math> 200 mg/dl mit HDL-C <math>\leq</math> 35 mg/dl</li> <li>• TG-Wert <math>\geq</math> 150 mg/dl mit HDL-C-Wert <math>\leq</math> 40 mg/dl bei Männern und <math>\leq</math> 50 mg/dl bei Frauen</li> <li>• hsCRP (<math>\leq</math> 3 mg/l und &gt; 3 mg/l) und nach Geschlecht</li> <li>• hsCRP (<math>\leq</math> 2 mg/l und &gt; 2 mg/l) und nach Geschlecht</li> <li>• Apo B (nach Terzil)</li> <li>• Nicht-HDL-C (nach Terzil)</li> <li>• HbA1c-Wert (&lt; 6,5 % oder <math>\geq</math> 6,5 %)</li> <li>• Periphere arterielle Verschlusskrankheit (ja und nein)</li> </ul> <p>Für jede Subgruppe wurden Kaplan-Meier-Schätzungen, der Log-Rank-Test, stratifiziert nach den bei Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (außer wenn die Subgruppe selbst ein Stratifizierungsfaktor war), sowie die HR und das 95%-KI aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell, wie für den primären Endpunkt vorgegeben, nach Behandlungsgruppe dargestellt. Bei der Bewertung der Konsistenz der Behandlungseffekte in jeder Subgruppenvariable galt ein p-Wert &lt; 0,15 für den Test der Interaktionsterme als signifikant. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in Form von Forest-Plots dargestellt.</p> <p>Das 2-seitige Alphaniveau für die primäre Analyse wurde von 0,05 auf 0,0437 angepasst, um die beiden Zwischenanalysen zu berücksichtigen, die auf einem gruppensequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen beruhten, generiert mit der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 75
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 8.179 - Icosapent-Ethyl: N = 4.089 - Placebo: N = 4.090 b) Behandlung erhalten (ITT-Population): N = 8.179 - Icosapent-Ethyl: N = 4.089 - Placebo: N = 4.090 c) In die Analyse des primären Endpunkts einbezogen (ITT-Population): N = 8.179 - Icosapent-Ethyl: n = 4.089 - Placebo: n = 4.090
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie</b> Icosapent-Ethyl: N = 405 - Widerruf der Einwilligung: n = 281 - Entscheidung des Prüfers: n = 12 - Studienabschlussstermin nicht abgeschlossen: n = 63 - Sonstige: n = 49 Placebo: N = 460 - Widerruf der Einwilligung: n = 297 - Entscheidung des Prüfers: n = 12 - Studienabschlussstermin nicht abgeschlossen: n = 89 - Sonstige: n = 62  <b>Vor Studienabschlussstermin verstorben</b> Icosapent-Ethyl: N = 265 Placebo: N = 295
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 28. November 2011 randomisiert und der letzte Patient am 4. August 2016. Die Patienten wurden nachbeobachtet, bis sie den Studienabschlussstermin im Zeitfenster 2018 absolviert hatten oder während der Studie verstorben waren. Die mediane Nachbeobachtung betrug in beiden Behandlungsgruppen 4,9 Jahre.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010		
ABI: Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index); AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; ALT: Alanintransaminase; AST: Aspartattransaminase; KVK: koronare Herzkrankheit; CEC: Ausschuss für klinische		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse (Clinical Endpoint Committee); KI: Konfidenzintervall; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KrCL: Kreatinin-Clearance; KV: kardiovaskulär; KVE: kardiovaskuläre Erkrankung; DHA: Docosahexaensäure; dl: Deziliter; DMC: Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee); EKG: Elektrokardiografie; EDC: elektronische Datenerfassung; EPA: Eicosapentaensäure; FBG: Nüchternblutzucker (Fasting Blood Glucose); FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1C; HDL: High-Density-Lipoprotein; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; ICF: Einwilligungserklärung; ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MACE: schwere kardiale Komplikation (major adverse coronary events); MI: Myokardinfarkt; mITT: modifiziertes Intention-To-Treat; ml: Milliliter; O3FA: Omega-3-Fettsäuren; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin-Typ 9; PP: Per-Protocol; REDUCE-IT: Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mit Icosapent-Ethyl – Interventionsstudie (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial); RLP: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; RLP-C: Remnant-Lipoprotein-Cholesterin; SAP: statistischer Analyseplan; SPA: spezielle Prüfplanbewertung (special protocol assessment); TG: Triglyceride; ULN: obere Normgrenze (Upper Limit of Normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

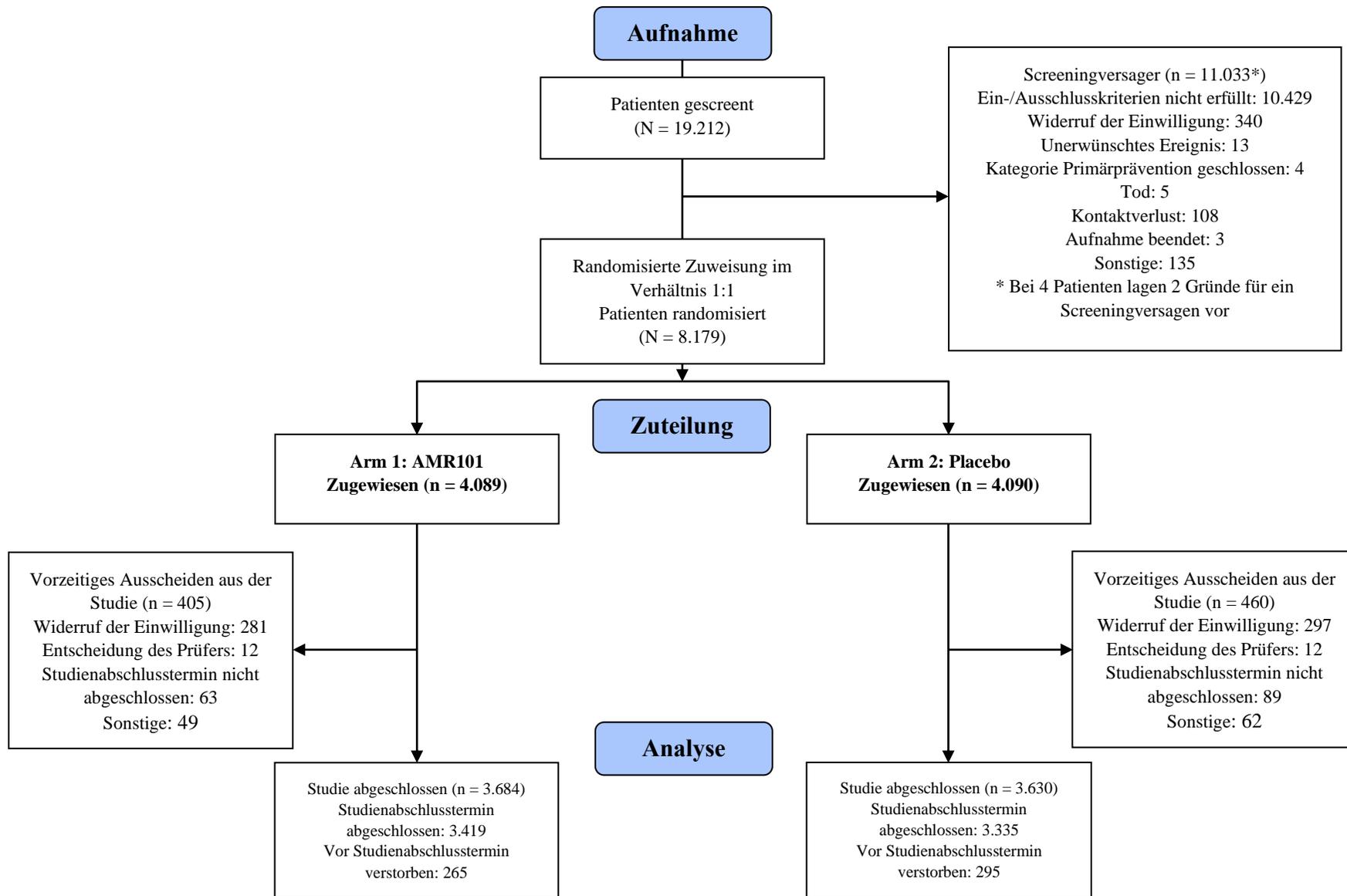


Abbildung 75: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie REDUCE-IT

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REDUCE-IT

**Studie: REDUCE-IT**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht „der Studie „A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease“ (Amarin Pharma, Inc. 2019)	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Computer-generiertes Randomisierungsschema mit Zuteilung zu einer von zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 über das Interactive Web Response System (IWRS) (CSR)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte über ein zentrales Interactive Web Response System (IWRS) (CSR)

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten und behandelnde Personen waren verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Behandelnde und weiterbehandelnde Personen waren verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kombination klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Koronarrevaskularisation und instabile Angina pectoris)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Nicht-tödlicher Schlaganfall****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Koronarrevaskularisation****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Instabile Angina pectoris****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Herzrhythmusstörungen, die eine Hospitalisierung  $\geq$  24 Stunden erforderten****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Herzstillstand****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der Nüchtern-Triglyceride gegenüber Studienbeginn****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit (Alle unerwünschten Ereignisse (UE), SUE, schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE, UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, UE nach SOC/PT, SUE nach SOC/PT, schwere, lebensbedrohliche oder tödliche UE nach SOC/PT, UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT, alle UE von besonderem Interesse, schwerwiegende UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gingen jeweils alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---