



IQWiG-Berichte – Nr. 1284

**Icosapent-Ethyl
(Reduzierung des
kardiovaskulären Risikos) –
Addendum zum Auftrag A21-113**

Addendum

Auftrag: A22-03
Version: 1.0
Stand: 28.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) –
Addendum zum Auftrag A21-113

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.01.2022

Interne Auftragsnummer

A22-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Icosapent-Ethyl, Risikofaktoren für Herzkrankheiten, Hypertriglyzeridämie, Nutzenbewertung, NCT01492361

Keywords

Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester, Heart Disease Risk Factors, Hypertriglyceridemia, Benefit Assessment, NCT01492361

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Darstellung der Studie REDUCE-IT	2
2.1 Studiendesign.....	3
2.2 Studienergebnisse.....	4
2.2.1 Dargestellte Endpunkte	4
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	5
2.2.3 Ergebnisse.....	6
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	10
2.3 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	11
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	12
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	20
B.1 Mortalität.....	20
B.2 Morbidität.....	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	5
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	8
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	13
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	18
Tabelle 8: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE), zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	21
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	22
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib.....	22
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.01.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-113 (Icosapent-Ethyl – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Icosapent-Ethyl zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die REDUCE-IT Studie vor [2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterinresorptionshemmern als zweckmäßiger Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung in der Studie REDUCE-IT entspricht nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur begrenzte Möglichkeiten einer Optimierung der Therapie, fehlende Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert-orientierte Therapie, fragliche Umsetzung einer maximal tolerierten Therapie). Angaben dazu, ob für die Patientinnen und Patienten der Studie REDUCE-IT die noch bestehenden Therapieoptionen nicht geeignet oder ausgeschöpft waren, lagen nicht vor. Die Studie REDUCE-IT wurde daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung und Darstellung der Ergebnisse der Studie REDUCE-IT anhand der Angaben im Dossier [2] sowie unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren [3] durch den pU vorgelegten Auswertungen/Angaben beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Darstellung der Studie REDUCE-IT

Nachfolgend wird auftragsgemäß die Studie REDUCE-IT dargestellt und bewertet. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A21-113 [1] nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA [4] nicht umgesetzt ist. Dies ist insbesondere in der fehlenden LDL-C-Wert-orientierten Therapie in der Studie begründet. So bestand erst bei LDL-C-Werten > 130 mg/dl in 2 aufeinanderfolgenden Messungen die Möglichkeit, im Sinne einer Notfalltherapie entweder die Dosis des bestehenden Statins zu erhöhen oder die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu erwägen. Es ist unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhalten haben.

Einen weiteren Hinweis darauf, dass die in den Leitlinien beschriebene LDL-C-Wert-orientierte Therapie in der Studie REDUCE-IT unzureichend umgesetzt wurde, liefern die vom pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung [5] übermittelten Daten. Diese enthalten Angaben zu den Anteilen derjenigen Patientinnen und Patienten der REDUCE-IT Studie, die einen LDL-C-Wert unter 40 mg/dl, über 100 mg/dl (bzw. 100 bis 130 mg/dl) und über 130 mg/dl im Studienverlauf aufweisen. Die Angaben liegen jeweils zu den einzelnen Visiten 3 bis 8 vor und beziehen sich jeweils auf die Intention-to-treat (ITT)-Population.

Zunächst ist anzumerken, dass die vom pU dargestellten prozentualen Anteile unterschätzt sind. Da die Beobachtungszeiten patientenindividuell unterschiedlich waren nahm die Zahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko bereits 1 Jahr nach Randomisierung, aber insbesondere im weiteren Studienverlauf, deutlich ab. Deshalb ist es im vorliegenden Fall sinnvoll die prozentualen Anteile auf diejenigen Patientinnen und Patienten zu beziehen, die zu dem jeweiligen Visite-Zeitpunkt noch unter Beobachtung standen.

Eigene Abschätzungen, in denen die jeweiligen Anteile der Patientinnen und Patienten auf die zu dem Visite-Zeitpunkt jeweils beobachteten Patientinnen und Patienten bezogen werden, ergeben folgendes Bild: Bereits 1 Jahr nach Studienbeginn (der einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl der Patientinnen und Patienten vorsah) wiesen 675 (19 %) Patientinnen und Patienten im Icosapent-Ethyl-Arm und 841 (26 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen LDL-C-Wert > 100 mg/dl auf. Diese Anteile blieben auch im weiteren Studienverlauf weitgehend unverändert (nach 4 Jahren: 19 % vs. 27 %; nach 5 Jahren: 19 % vs. 24 %).

Angesichts der in der aktuellen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der europäischen Gesellschaft für Arteriosklerose [6] formulierten LDL-C-Zielwerten von < 55 mg/dl für Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. < 70 mg/dl für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf einer Anpassung der lipidsenkenden Therapie bedurft hätte. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Patientinnen und Patienten mit LDL-C-Werten > 100 mg/dl betrifft dies potenziell auch weitere Patientinnen und Patienten, deren LDL-C-Werte in einem Bereich unter 100 mg/dl liegen.

Insgesamt untermauern die vom pU nachgereichten Daten die bereits in der Dossierbewertung getroffene Einschätzung einer unzureichenden Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.1 Studiendesign

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie REDUCE-IT findet sich in der Dossierbewertung A21-113 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
REDUCE-IT	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a. Das in der Studie REDUCE-IT eingesetzte Placebo (Mineralöl) ist möglicherweise nicht völlig inert. Dies betrifft alle Endpunkte.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Wie bereits in der Dossierbewertung A21-113 [1] dargelegt kann eine, durch die Verwendung von Mineralöl als Placebo bedingte, potenzielle Verzerrung der Ergebnisse in der REDUCE-IT Studie nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für die REDUCE-IT Studie daher als hoch eingestuft.

2.2 Studienergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

In diesem Addendum werden für die REDUCE-IT Studie folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)
 - kardiovaskulärer Tod
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt
 - nicht tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Rhabdomyolyse (bevorzugter Begriff [PT], UE)
 - Blutungen (standardisierte Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UE und SUE)
 - schwere Lebertoxizität (SMQ, SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) [2] weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der REDUCE-IT Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^a	Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Rhabdomyolyse (PT, UEs)	Blutungen (SMQ, UEs und SUEs) ^b	Schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) ^c	Weitere spezifische UEs
REDUCE-IT	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
<p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b. operationalisiert als die folgenden SMQs (codiert nach MedDRA): “Gastrointestinale Blutung (SMQ)“, “Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ)” und “Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (SMQ)”</p> <p>c. operationalisiert als SMQ „Erkrankungen der Leber“ (codiert nach MedDRA)</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^a	Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Rhabdomyolyse (PT, UEs)	Blutungen (SMQ, UEs und SUEs) ^b	Schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) ^c	Weitere spezifische UEs
REDUCE-IT	H	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	–
<p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b. operationalisiert als die folgenden SMQs (codiert nach MedDRA): “Gastrointestinale Blutung (SMQ)“, “Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ)” und “Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (SMQ)”</p> <p>c. operationalisiert als SMQ „Erkrankungen der Leber“ (codiert nach MedDRA)</p> <p>d. aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>H: hoch; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Icosapent-Ethyl mit Placebo zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib		Placebo + Statine ± Ezetimib		Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
REDUCE-IT					
Mortalität					
Gesamtmortalität	4089	k. A. 274 (6,7)	4090	k. A. 310 (7,6)	0,87 [0,74; 1,02]; 0,092
Morbidität					
schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) ^c	4089	k. A. 459 (11,2)	4090	k. A. 606 (14,8)	0,74 [0,65; 0,83]; < 0,001
kardiovaskulärer Tod ^d	4089	k. A. 174 (4,3)	4090	k. A. 213 (5,2)	0,80 [0,66; 0,98]; 0,032
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^d	4089	k. A. 237 (5,8)	4090	k. A. 332 (8,1)	0,70 [0,59; 0,82]; < 0,001
nicht tödlicher Schlaganfall ^d	4089	k. A. 85 (2,1)	4090	k. A. 118 (2,9)	0,71 [0,54; 0,94]; 0,015
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris	4089	k. A. 108 (2,6)	4090	k. A. 157 (3,8)	0,68 [0,53; 0,87]; 0,002
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	4089	k. A. 141 (3,4)	4090	k. A. 144 (3,5)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,781
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben				
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (kardiovaskuläre Risikokategorie [Sekundärprävention; Primärprävention], geografische Region, Anwendung von Ezetimib)</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung</p> <p>c. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>d. dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib		Placebo + Statine ± Ezetimib		Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
REDUCE-IT					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	4089	3343 (81,8)	4090	3326 (81,3)	–
SUEs	4089	1252 (30,6)	4090	1254 (30,7)	1,00 [0,94; 1,07]; 0,982
Abbruch wegen UEs	4089	321 (7,9)	4090	335 (8,2)	0,96 [0,83; 1,11]; 0,682
Rhabdomyolyse (PT, UEs)	4089	3 (0,1)	4090	6 (0,1)	0,50 [0,13; 2,00] ^b ; 0,352
Blutungen (SMQ, UEs) ^c	4089	482 (11,8)	4090	404 (9,9)	1,19 [1,05; 1,35]; 0,006
Blutungen (SMQ, SUEs) ^c	4089	111 (2,7)	4090	85 (2,1)	1,31 [0,99; 1,73]; 0,071
schwere Lebertoxizität (SMQ, SUEs) ^d	4089	16 (0,4)	4090	12 (0,3)	1,33 [0,63; 2,82]; 0,532
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) b. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) c. operationalisiert als die folgenden SMQs (codiert nach MedDRA): “Gastrointestinale Blutung (SMQ)“, “Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ)” und “Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (SMQ)” d. operationalisiert als SMQ „Erkrankungen der Leber“ (codiert nach MedDRA)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Insgesamt ist die Aussagesicherheit aller Endpunkte aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eingeschränkt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

Für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE), zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Statinen ± Ezetimib.

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Icosapent-Ethyl gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Statinen ± Ezetimib.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der REDUCE-IT Studie keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Rhabdomyolyse (PT, UE) und schwere Lebertoxizität (SMQ, SUE)

Für die spezifischen UEs Rhabdomyolyse (PT, UE) und schwere Lebertoxizität (SMQ, SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Blutungen (SMQ, UE und SUE)

Für die spezifischen UEs Blutungen (SMQ, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib gegenüber Placebo + Statine ± Ezetimib.

Für die spezifischen UEs Blutungen (SMQ, SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- kardiovaskuläre Risikokategorie (Sekundärprävention / Primärprävention)

Für keines der 3 Merkmale zeigen sich aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen statistisch signifikante Interaktionen für die betrachteten Endpunkte. Somit liegen keine relevanten Effektmodifikationen bzw. Subgruppeneffekte vor.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie REDUCE-IT für Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib gegenüber Placebo + Statine ± Ezetimib folgendes:

- Vorteil von Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib:
 - schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
 - Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris
- kein Vor- oder Nachteil von Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib:
 - Gesamtmortalität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - verschiedene spezifische UEs (Rhabdomyolyse, Blutungen [SUE], schwere Lebertoxizität)
- Nachteil von Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib:
 - spezifisches UE (Blutungen [UE])

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-113_icosapent-ethyl_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Amarin Pharmaceuticals Ireland. Icosapent-Ethyl (Vazkepa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 07.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/#dossier>.
3. Amarin Pharmaceuticals Ireland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1244: Icosapent-Ethyl (Reduzierung des kardiovaskulären Risikos) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/#beschluesse>].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten); Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Icosapent-Ethyl (D-726); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-730/2022-01-10_Wortprotokoll_Icosapent-Ethyl_D-726.pdf.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse (SOCs / PTs) dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
REDUCE-IT		
Gesamtrate UEs	3343 (81,8)	3326 (81,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1822 (44,6)	1774 (43,4)
Nasopharyngitis	314 (7,7)	300 (7,3)
Infektion der oberen Atemwege	312 (7,6)	320 (7,8)
Bronchitis	306 (7,5)	300 (7,3)
Pneumonie	263 (6,4)	277 (6,8)
Grippe	263 (6,4)	271 (6,6)
Harnwegsinfektion	253 (6,2)	261 (6,4)
Sinusitis	169 (4,1)	166 (4,1)
Zellulitis	117 (2,9)	104 (2,5)
Gastroenteritis	81 (2,0)	86 (2,1)
Zystitis	76 (1,9)	75 (1,8)
Herpes zoster	71 (1,7)	74 (1,8)
Infektion der unteren Atemwege	57 (1,4)	41 (1,0)
Akute Sinusitis	55 (1,3)	49 (1,2)
Atemwegsinfektion	46 (1,1)	49 (1,2)
Onychomykose	44 (1,1)	43 (1,1)
Divertikulitis	43 (1,1)	45 (1,1)
Virale Gastroenteritis	41 (1,0)	52 (1,3)
Sepsis	33 (0,8)	42 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1466 (35,9)	1406 (34,4)
Rückenschmerzen	335 (8,2)	309 (7,6)
Arthralgie	313 (7,7)	310 (7,6)
Osteoarthritis	241 (5,9)	218 (5,3)
Schmerz in einer Extremität	235 (5,7)	241 (5,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	176 (4,3)	130 (3,2)
Myalgie	135 (3,3)	147 (3,6)
Muskelspasmen	101 (2,5)	136 (3,3)
Bursitis	72 (1,8)	75 (1,8)
Arthritis	71 (1,7)	66 (1,6)
Rotatorensyndrom der Schulter	62 (1,5)	68 (1,7)
Nackenschmerzen	62 (1,5)	51 (1,2)
Bandscheibenprotrusion	57 (1,4)	36 (0,9)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	51 (1,2)	50 (1,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	45 (1,1)	48 (1,2)
Tendonitis	42 (1,0)	36 (0,9)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1350 (33,0)	1437 (35,1)
Diarrhö	367 (9,0)	453 (11,1)
Obstipation	221 (5,4)	149 (3,6)
Übelkeit	190 (4,6)	197 (4,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	124 (3,0)	118 (2,9)
Abdominalschmerz	119 (2,9)	118 (2,9)
Schmerzen Oberbauch	103 (2,5)	102 (2,5)
Dickdarmpolyp	90 (2,2)	118 (2,9)
Dyspepsie	84 (2,1)	81 (2,0)
Erbrechen	83 (2,0)	100 (2,4)
Hämorrhoiden	67 (1,6)	66 (1,6)
Gastritis	53 (1,3)	55 (1,3)
Flatulenz	47 (1,1)	49 (1,2)
Divertikel	45 (1,1)	50 (1,2)
Abdominale Beschwerden	45 (1,1)	31 (0,8)
Dysphagie	43 (1,1)	29 (0,7)
Aufstoßen	43 (1,1)	20 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1030 (25,2)	979 (23,9)
Brustkorbschmerz	273 (6,7)	290 (7,1)
Ödem peripher	267 (6,5)	203 (5,0)
Ermüdung	228 (5,6)	196 (4,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	161 (3,9)	173 (4,2)
Periphere Schwellung	60 (1,5)	47 (1,1)
Asthenie	56 (1,4)	50 (1,2)
Fieber	54 (1,3)	45 (1,1)
Brustkorbbeschwerden	49 (1,2)	56 (1,4)
Ödem	42 (1,0)	26 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1004 (24,6)	972 (23,8)
Schwindelgefühl	235 (5,7)	246 (6,0)
Kopfschmerzen	171 (4,2)	180 (4,4)
Synkope	82 (2,0)	82 (2,0)
Periphere Neuropathie	64 (1,6)	66 (1,6)
Parästhesie	64 (1,6)	44 (1,1)
Karpaltunnelsyndrom	60 (1,5)	63 (1,5)
Hypoästhesie	57 (1,4)	57 (1,4)
Ischialgie	57 (1,4)	54 (1,3)
Diabetische Neuropathie	55 (1,3)	37 (0,9)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	989 (24,2)	946 (23,1)
Dyspnoe	254 (6,2)	240 (5,9)
Husten	241 (5,9)	241 (5,9)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	116 (2,8)	107 (2,6)
Belastungsdyspnoe	95 (2,3)	90 (2,2)
Schlafapnoe-Syndrom	88 (2,2)	91 (2,2)
Epistaxis	61 (1,5)	48 (1,2)
Schmerzen im Oropharynx	58 (1,4)	58 (1,4)
Asthma	57 (1,4)	53 (1,3)
Allergische Rhinitis	46 (1,1)	36 (0,9)
Pleuraerguss	29 (0,7)	44 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	953 (23,3)	877 (21,4)
Gicht	171 (4,2)	127 (3,1)
Diabetes mellitus	169 (4,1)	173 (4,2)
Diabetes mellitus Typ 2	147 (3,6)	133 (3,3)
Vitamin-D-Mangel	94 (2,3)	67 (1,6)
Hypokaliämie	83 (2,0)	78 (1,9)
Hyperglykämie	71 (1,7)	93 (2,3)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	61 (1,5)	31 (0,8)
Hypoglykämie	60 (1,5)	58 (1,4)
Dehydratation	51 (1,2)	43 (1,1)
Hyperkaliämie	32 (0,8)	55 (1,3)
Hypomagnesiämie	29 (0,7)	43 (1,1)
Herzerkrankungen	910 (22,3)	855 (20,9)
Vorhofflimmern	215 (5,3)	159 (3,9)
Angina pectoris	200 (4,9)	205 (5,0)
Palpitationen	78 (1,9)	75 (1,8)
Angina pectoris instabil	64 (1,6)	88 (2,2)
Stauungsinsuffizienz	56 (1,4)	60 (1,5)
Ventrikuläre Extrasystolen	27 (0,7)	48 (1,2)
Untersuchungen	869 (21,3)	931 (22,8)
Glukose im Blut erhöht	105 (2,6)	120 (2,9)
Blutdruck erhöht	76 (1,9)	71 (1,7)
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	64 (1,6)	72 (1,8)
Troponin erhöht	63 (1,5)	69 (1,7)
Low-Density-Lipoprotein erhöht	59 (1,4)	89 (2,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	54 (1,3)	79 (1,9)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
Gewicht erniedrigt	50 (1,2)	52 (1,3)
Troponin-T erhöht	46 (1,1)	51 (1,2)
Harnsäure im Blut erhöht	45 (1,1)	39 (1,0)
Herzgeräusch	42 (1,0)	45 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	36 (0,9)	45 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	748 (18,3)	697 (17,0)
Sturz	149 (3,6)	138 (3,4)
Kontusion	102 (2,5)	85 (2,1)
Muskelzerrung	62 (1,5)	39 (1,0)
Lazeration	59 (1,4)	65 (1,6)
Hautabschürfung	44 (1,1)	26 (0,6)
Bänderzerrung	41 (1,0)	41 (1,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	36 (0,9)	50 (1,2)
Gefäßerkrankungen	709 (17,3)	717 (17,5)
Hypertonie	320 (7,8)	344 (8,4)
Hypotonie	99 (2,4)	95 (2,3)
Claudicatio intermittens	44 (1,1)	39 (1,0)
Hypertensive Krise	30 (0,7)	43 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	619 (15,1)	557 (13,6)
Ausschlag	116 (2,8)	83 (2,0)
Hautläsion	50 (1,2)	38 (0,9)
Ekzem	44 (1,1)	37 (0,9)
Hautulkus	44 (1,1)	32 (0,8)
Keratosis actinica	42 (1,0)	40 (1,0)
Dermatitis	42 (1,0)	25 (0,6)
Pruritus	41 (1,0)	39 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	607 (14,8)	561 (13,7)
Akute Nierenschädigung	103 (2,5)	89 (2,2)
Nephrolithiasis	85 (2,1)	79 (1,9)
Hämaturie	77 (1,9)	60 (1,5)
Chronische Nierenerkrankung	55 (1,3)	49 (1,2)
Nierenversagen	54 (1,3)	51 (1,2)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	45 (1,1)	40 (1,0)
Nierenzyste	45 (1,1)	37 (0,9)
Harnretention	43 (1,1)	35 (0,9)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	510 (12,5)	513 (12,5)
Basalzellkarzinom	87 (2,1)	82 (2,0)
Prostatakarzinom	45 (1,1)	47 (1,1)
Augenerkrankungen	478 (11,7)	429 (10,5)
Katarakt	233 (5,7)	208 (5,1)
Psychiatrische Erkrankungen	372 (9,1)	362 (8,9)
Schlaflosigkeit	124 (3,0)	111 (2,7)
Depression	113 (2,8)	103 (2,5)
Angst	86 (2,1)	86 (2,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	321 (7,9)	372 (9,1)
Anämie	191 (4,7)	236 (5,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	275 (6,7)	268 (6,6)
Gutartige Prostatahyperplasie	93 (2,3)	80 (2,0)
Erektionsstörung	46 (1,1)	58 (1,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	227 (5,6)	208 (5,1)
Vertigo	73 (1,8)	80 (2,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	181 (4,4)	176 (4,3)
Cholelithiasis	61 (1,5)	61 (1,5)
Steatosis hepatis	47 (1,1)	48 (1,2)
Endokrine Erkrankungen	122 (3,0)	139 (3,4)
Hypothyreose	59 (1,4)	74 (1,8)
Erkrankungen des Immunsystems	100 (2,4)	74 (1,8)
Jahreszeitbedingte Allergie	42 (1,0)	34 (0,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
REDUCE-IT		
Gesamtrate SUEs	1252 (30,6)	1254 (30,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	332 (8,1)	309 (7,6)
Pneumonie	105 (2,6)	118 (2,9)
Herzerkrankungen	192 (4,7)	224 (5,5)
Angina pectoris	48 (1,2)	48 (1,2)
Angina pectoris instabil	41 (1,0)	53 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	188 (4,6)	165 (4,0)
Osteoarthrose	81 (2,0)	73 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	139 (3,4)	153 (3,7)
Brustkorbschmerz	66 (1,6)	66 (1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	49 (1,2)	52 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	120 (2,9)	100 (2,4)
Akute Nierenschädigung	47 (1,1)	34 (0,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 8: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib N = 4089	Placebo + Statine ± Ezetimib N = 4090
REDUCE-IT		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	321 (7,9)	335 (8,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	146 (3,6)	160 (3,9)
Diarrhö	47 (1,1)	76 (1,9)
Übelkeit	23 (0,6)	18 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	41 (1,0)	39 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (0,6)	20 (0,5)
Ausschlag	7 (0,2)	10 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (0,5)	22 (0,5)
Untersuchungen	20 (0,5)	21 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (0,4)	20 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (0,4)	12 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (0,4)	11 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (0,4)	3 (0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (0,3)	16 (0,4)
Herzerkrankungen	12 (0,3)	10 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (0,1)	14 (0,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Mortalität

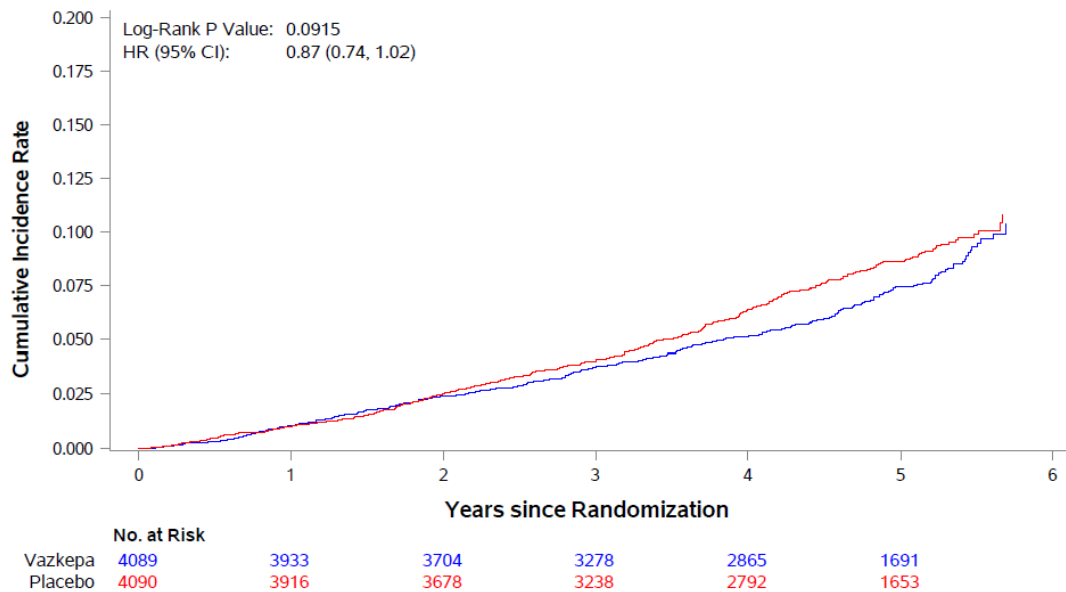


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

B.2 Morbidität

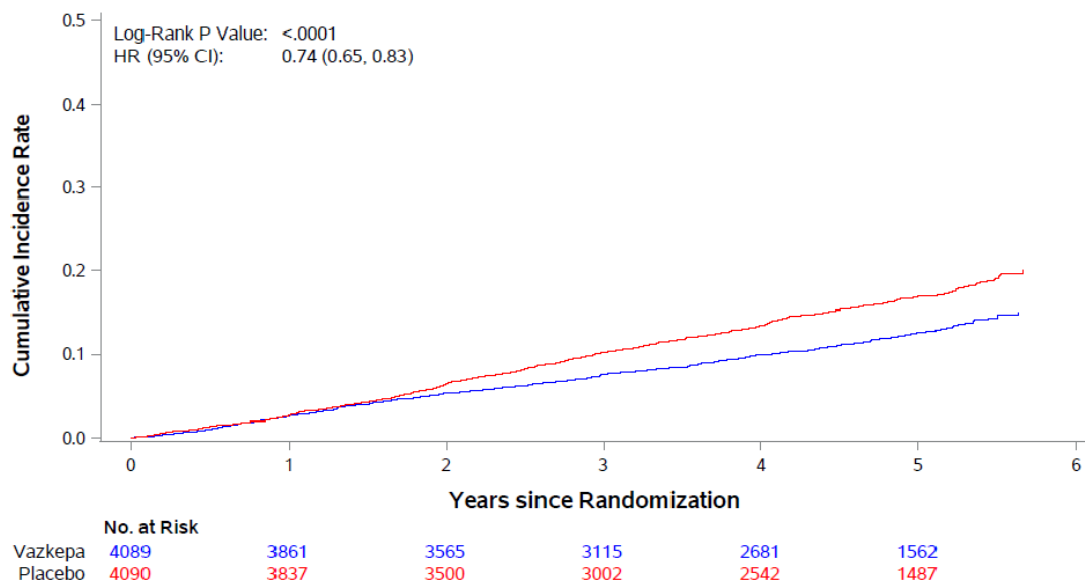


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE), zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

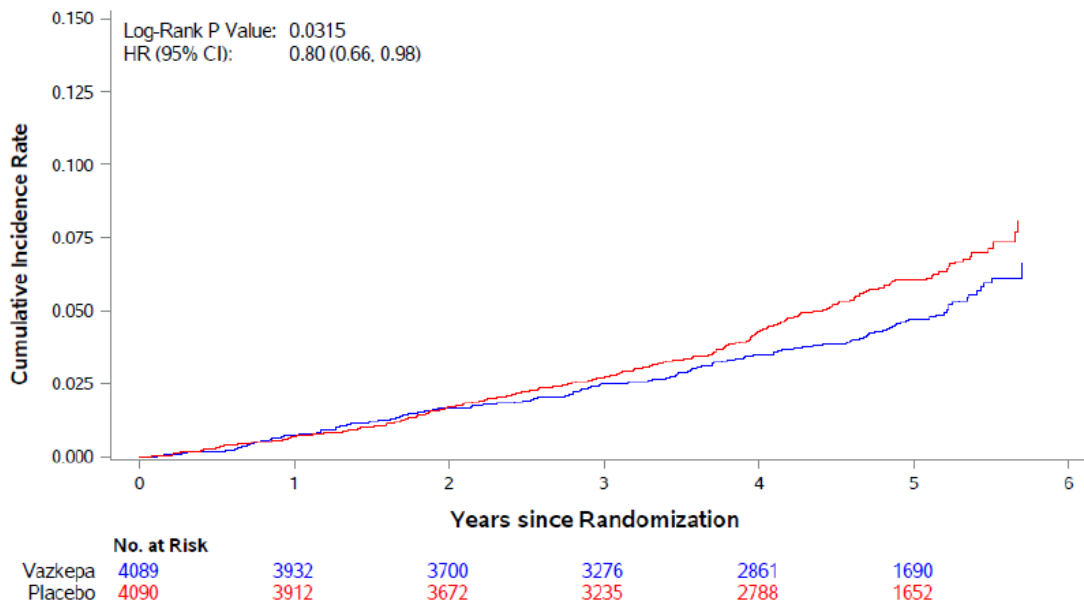


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

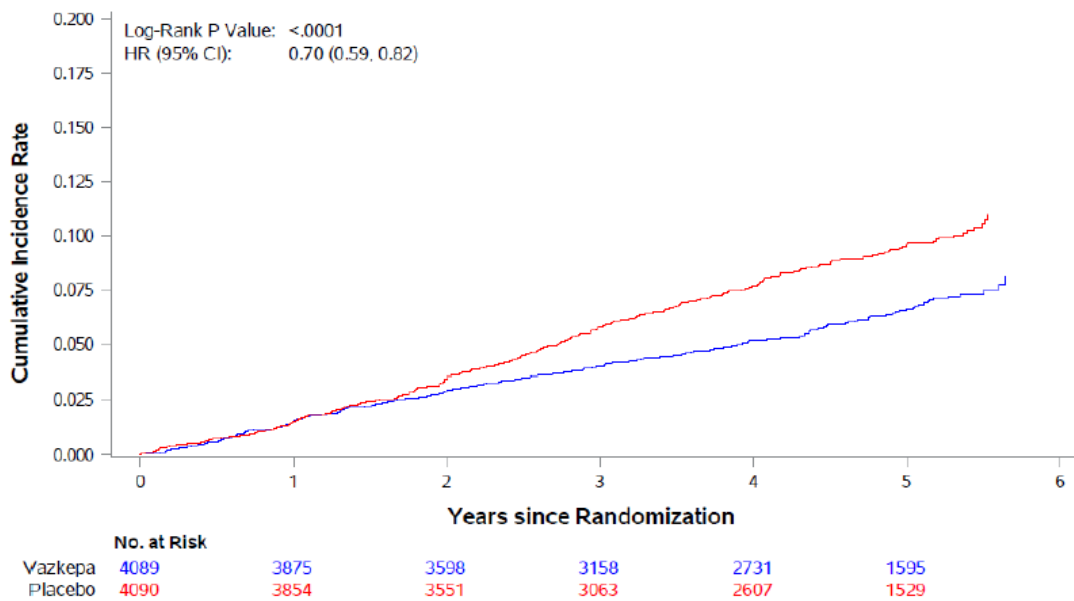


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

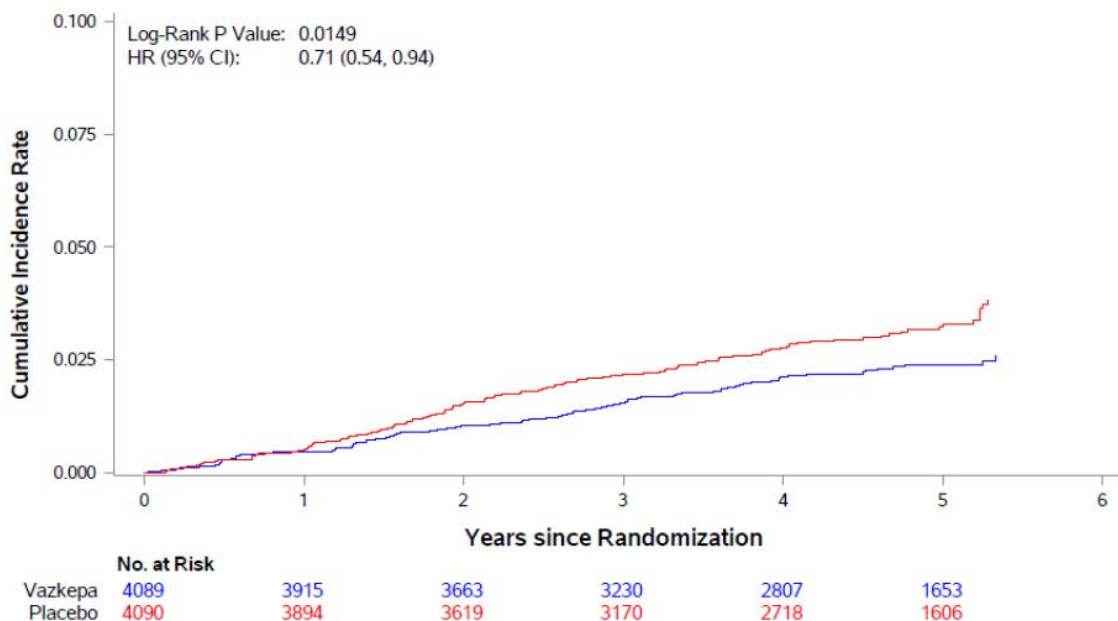


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

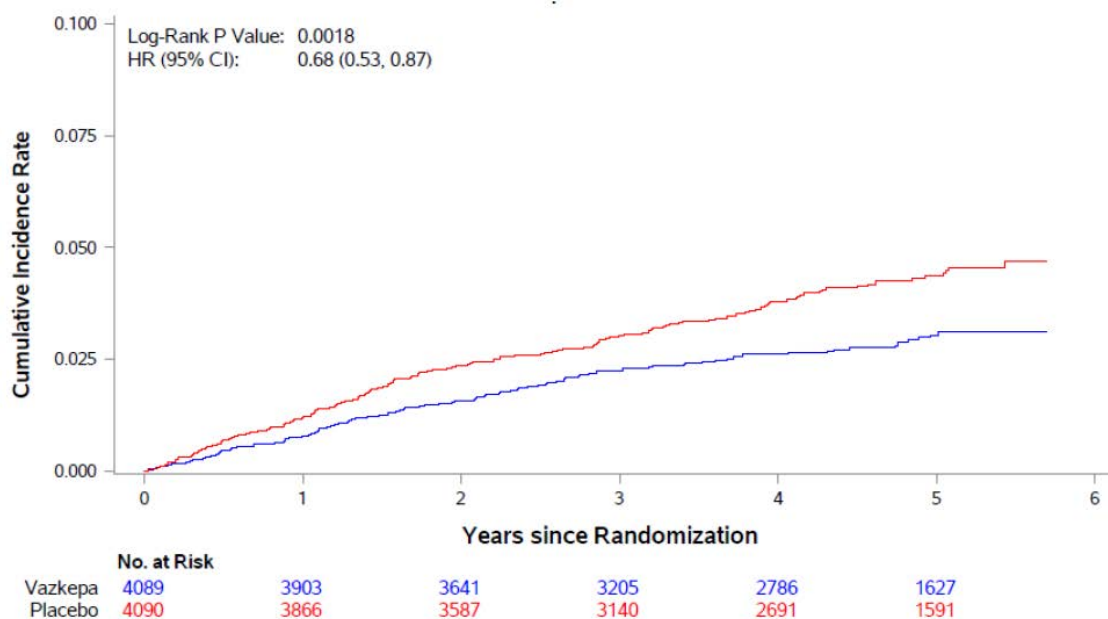


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib

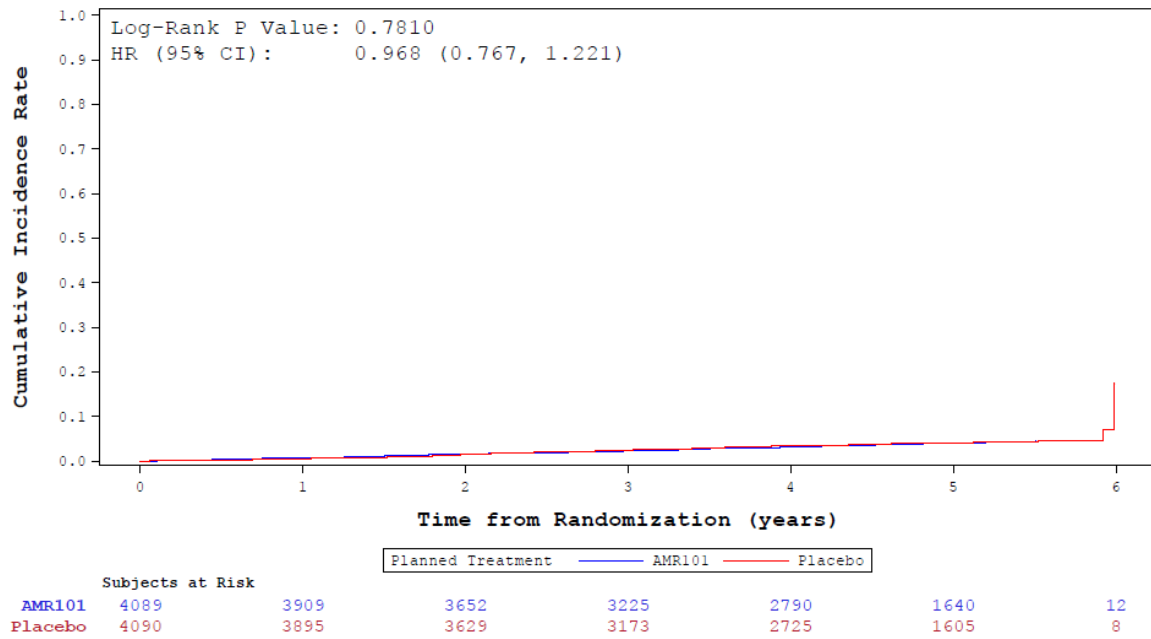


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie REDUCE-IT – RCT, direkter Vergleich: Icosapent-Ethyl + Statine ± Ezetimib vs. Placebo + Statine ± Ezetimib