Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 38
4.2.1 Fragestellung 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 40
4.2.3 Informationsbeschaffung 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 48
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 49
4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika EMPEROR-Reduced 49
4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika SUGAR-DM-HF 50
4.2.5.2.1.3 Patientencharakteristika EMPA-TROPISM 50
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte 51
4.2.5.2.2.1 Mortalität 51
4.2.5.2.2.2 Morbidität 52
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand 61
4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen 66
4.2.5.2.3 Statistische Analysen 68
4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden 68
4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen 71
4.2.5.3 Meta-Analysen 73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 84

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation EMPEROR-Reduced ... 96
4.3.1.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation SUGAR-DM-HF ... 115
4.3.1.2.1.3 Studiendesign und Studienpopulation EMPA-TROPISM ... 118
4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 122
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 126
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 132
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 132
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 143
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand ... 198
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT ... 236
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 256
4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced ... 258
4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPEROR-Reduced ... 266
4.3.1.3.2.3 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie SUGAR-DM-HF ... 276
4.3.1.3.2.4 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SUGAR-DM-HF ... 276
4.3.1.3.2.5 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-TROPISM ... 276
4.3.1.3.2.6 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-TROPISM ... 276
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced ... 278
4.3.1.3.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ... 378
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 378
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 379
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 379
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 379
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 380
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 380
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 380
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 383
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 383
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 383
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 383
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 384

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 385
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 385
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 386
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 387
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 387
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 387
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 388
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 388
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 388
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 389
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 389
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 389
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 389
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 391
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 412
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 412
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 412
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 412
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 413
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 413
4.6 Referenzliste..... 414
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 425
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 429
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 432
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 436
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 446
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 484

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie 25

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 41

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-10: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-11: Baseline Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced 99

Tabelle 4-12: Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced 102

Tabelle 4-13: Herzinsuffizienz-Therapie, andere Antihypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu Studienbeginn und neu begonnen nach Studienbeginn – EMPEROR-Reduced 103

Tabelle 4-14: Herzinsuffizienz-Therapie, andere Antihypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu jeglichem Zeitpunkt – EMPEROR-Reduced 104

Tabelle 4-15: Antidiabetika im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced 104

Tabelle 4-16: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (alle Patienten) – EMPEROR-Reduced 105

Tabelle 4-17: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Reduced 106

Tabelle 4-18: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced 107

Tabelle 4-19: Cholesterin-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced 108

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Reduced 111

Tabelle 4-21: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in der Studie EMPEROR-Reduced 112

Tabelle 4-22: Übersicht über die Analysepopulationen – EMPEROR-Reduced 113

Tabelle 4-23: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUGAR-DM-HF) 116
Tabelle 4-24: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM) 119
Tabelle 4-25: Patienten-Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM) 120
Tabelle 4-26: Änderung der Anzahl der Patienten unter Diuretika und der Diuretikadosierung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM) 121
Tabelle 4-27: Vergleich relevanter Parameter zwischen der Studie EMPEROR-Reduced und Herzinsuffizienzregistern 123
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität 135
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced 137
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus SUGAR-DM-HF 138
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus EMPA-TROPISM 138
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod 140
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced 142
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen 143
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Hospitalisierung jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced 144
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache 147
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced 148
Tabelle 4-44: Operationalisierung von HHF 152
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HHF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für HHF aus EMPEROR-Reduced 154
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod oder HHF 157

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod oder HHF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod oder HHF aus EMPEROR-Reduced ... 160
Tabelle 4-50: Operationalisierung von MACE-3 ... 164
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials MACE-3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-52: Ergebnisse für MACE-3 aus EMPEROR-Reduced ... 166
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) ... 167
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) aus EMPEROR-Reduced ... 168
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ... 172
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) aus EMPEROR-Reduced ... 173
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Transitorische ischämische Attacke ... 176
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transitorische ischämische Attacke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 176
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Transitorische ischämische Attacke aus EMPEROR-Reduced ... 177
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Vorhofflimmern ... 179
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Vorhofflimmern aus EMPEROR-Reduced ... 180
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Renale Morbidität ... 182
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Kombinierter renaler Endpunkt EMPEROR-Reduced ... 183
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Akute Nierenschädigung aus EMPEROR-Reduced ... 189
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Baseline aus EMPEROR-Reduced ... 190
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Entwicklung eines Diabetes mellitus ... 191
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entwicklung eines Diabetes mellitus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Entwicklung eines Diabetes mellitus aus EMPEROR-Reduced ... 192
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sechs-Minuten-Gehstrecke ... 194
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sechs-Minuten-Gehstrecke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sechs-Minuten-Gehstrecke (ANCOVA) aus SUGAR-DM-HF ... 195
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sechs-Minuten-Gehstrecke (LMM) aus EMPA-TROPISM ... 196
Tabelle 4-76: Operationalisierung von KCCQ ... 198
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) aus EMPEROR-Reduced ... 201
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ-CSS aus EMPEROR-Reduced ... 202
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) aus EMPEROR-Reduced ... 202
Tabelle 4-81: Ergebnisse für KCCQ-CSS zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced ... 203
Tabelle 4-82: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced ... 204
Tabelle 4-83: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced ... 205
Tabelle 4-84: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) zu Monat 6 aus EMPA-TROPISM ... 206
Tabelle 4-85: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Häufigkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 206
Tabelle 4-86: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Schwere (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 208
Tabelle 4-87: Ergebnisse für KCCQ – Körperliche Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 210
Tabelle 4-88: Ergebnisse für KCCQ – Lebensqualität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 212
Tabelle 4-89: Ergebnisse für KCCQ – Soziale Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 214
Tabelle 4-90: Ergebnisse für KCCQ – Selbstwirksamkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 216
Tabelle 4-91: Ergebnisse für KCCQ – Symptomstabilität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 218
Tabelle 4-92: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 220
Tabelle 4-93: Ergebnisse für KCCQ-CSS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 222
Tabelle 4-94: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 224
Tabelle 4-95: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (ANVOCA) aus SUGAR-DM-HF ... 227

Tabelle 4-96: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (LMM) aus EMPA-TROPISM 227
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-VAS 228
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-99: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS aus EMPEROR-Reduced 230
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced 231
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS zu Woche 52 (Sensitivitätsanalyse) aus EMPEROR-Reduced 232
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 233
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Nebenwirkungen 236
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus EMPEROR-Reduced .. 242
Tabelle 4-106: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term 243
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus EMPEROR-Reduced 244
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Nebenwirkungen - AESI aus EMPEROR-Reduced 245
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Nebenwirkungen - Spezifische UE aus EMPEROR-Reduced 246
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT aus EMPEROR-Reduced 248
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus SUGAR-DM-HF 253
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus EMPA-TROPISM 254
Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced 258
Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPEROR-Reduced 266
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 278
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 281
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 284
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal Region) 287

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal OECD-Mitgliedsstaat) ... 293
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) ... 296
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn) ... 299
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) ... 302
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz) ... 305
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz) ... 309
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) ... 313
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen für Endpunkt MACE-3 (Subgruppenmerkmal Therapie mit MRA zu Studienbeginn) ... 317
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppenmerkmal OECD-Mitgliedsstaat) ... 320
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn) ... 323
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppenmerkmal Therapie mit MRA zu Studienbeginn) ... 326
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) ... 329
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) ... 330
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal Alter) ... 331
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) ... 334
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz) ... 337
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Verschlechterung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal Geschlecht) ... 341
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Verschlechterung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) ... 342
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) (Subgruppenmerkmal Geschlecht) ... 343
Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) ... 344

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-OSS)- Verbesserung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 345
Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 346
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 347
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 348
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 349
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für Endpunkt Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (Subgruppenmerkmal Ätiologie der Herzinsuffizienz) 350
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für Endpunkt Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) 351
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt) (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn) 352
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE) (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn) 353
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 354
Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 355
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) 356
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 357
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 358
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) 359
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 360
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) 361
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 362
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (SUE) (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) 363

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 364
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 365
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Vorhofflimmern (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 366
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 367
Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten]) 368
Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Hyperurikämie (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 369
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Hyperurikämie (Subgruppenmerkmal Ätiologie der Herzinsuffizienz) 370
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 371
Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Subgruppenmerkmal NTproBNP zu Studienbeginn) 372
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]) 373
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal Geschlecht) 374
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn) 375
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn) 376
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Dyspnoe (Subgruppenmerkmal Geschlecht) 377
Tabelle 4-172: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen 379
Tabelle 4-173: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 380
Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 381
Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 381
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 382
Tabelle 4-177: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 382
Tabelle 4-178: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 384

Tabelle 4-179: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 385
Tabelle 4-180: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 385
Tabelle 4-181: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 386
Tabelle 4-182: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 388
Tabelle 4-183: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 388
Tabelle 4-184: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität ... 394
Tabelle 4-185: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Hospitalisierungen ... 396
Tabelle 4-186: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte ... 398
Tabelle 4-187: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – renale Morbidität ... 400
Tabelle 4-188: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand ... 403
Tabelle 4-189: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE ... 407
Tabelle 4-190: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 412
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Reduced ... 447
Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUGAR-DM-HF ... 466
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-TROPISM (ATRU-4) ... 478
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPEROR-Reduced ... 485
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUGAR-DM-HF ... 520
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-TROPISM ... 531

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Domänen und Summenscores des KCCQ 62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Abbildung 3: Design der Studie EMPEROR-Reduced 98
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität 137
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 139
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod 142
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache 145
Abbildung 8: Anzahl der Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse) 146
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache 149
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache 150
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache/Gesamtmortalität 151
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF 155
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) 156
Abbildung 14: Anzahl der adjudizierten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz 157
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF 161
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod 162
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF 163
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3 166
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) 169
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tödlicher Myokardinfarkt 170
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nicht-tödlicher Myokardinfarkt 171
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) 174
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tödlicher Schlaganfall 174
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nicht-tödlicher Schlaganfall 175
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Transitorische ischämische Attacke 178
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern 181

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kombinierter renaler Endpunkt 185
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Chronische Dialyse 185
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nierentransplantation 186
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) oder Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²) 187
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40% 188
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung 189
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus .. 193
Abbildung 34: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Häufigkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 208
Abbildung 35: Ergebnisse für KCCQ -Symptom-Schwere (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 210
Abbildung 36: Ergebnisse für KCCQ – Körperliche Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 212
Abbildung 37: Ergebnisse für KCCQ – Lebensqualität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 214
Abbildung 38: Ergebnisse für KCCQ – Soziale Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 216
Abbildung 39: Ergebnisse für KCCQ – Selbstwirksamkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 218
Abbildung 40: Ergebnisse für KCCQ – Symptomstabilität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 220
Abbildung 41: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 222
Abbildung 42: Ergebnisse für KCCQ-CSS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced ... 224
Abbildung 43: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced 226
Abbildung 44: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn=II) 279
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn=III/IV) 280
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60) 282
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]=<60) 283

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60) ... 285
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]=<60) ... 286
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Nordamerika) ... 288
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Lateinamerika) ... 289
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Europa) ... 290
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Asien) ... 291
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Andere) ... 292
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Nein) ... 294
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Ja) ... 295
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn = II) ... 297
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn = III/IV) ... 298
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe BMI zu Studienbeginn = <30) ... 300
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe BMI zu Studienbeginn ≥30) ... 301
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60) ... 303
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] = <60) ... 304
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median) ... 306
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median) ... 307
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%) ... 308
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median) ... 310
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median) ... 311
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%) ... 312

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = ≤30%) 314
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = >30 bis ≤35%) 315
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = >35%) 316
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3 (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Nein) 318
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3 (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Ja) 319
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Nein) 321
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Ja) 322
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe BMI zu Studienbeginn = <30) 324
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe BMI zu Studienbeginn ≥30) 325
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Nein) 327
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Ja) 328
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Alter = <65) 332
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Alter ≥65) 333
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten] = Nein) 335
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten] = Ja) 336
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median) 338
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median) 339
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%) 340
Abbildung 88: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Reduced 465
Abbildung 89: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie SUGAR-DM-HF 477
Abbildung 90: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPA-TROPISM 483

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIcMQ	BI-customised MedDRA query
BMI	Body-Mass-Index
CCU	Coronary Care Unit
CEC	Clinical Event Committee (Bewertungskomittee für klinische Ereignisse)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätze glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of treatment (Ende der Behandlung)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-VAS	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	**Bedeutung**
GLP	Glucagon-like Peptid
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HgB	Hämoglobin
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HHF	Hospitalisation for heart failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQR	Inter Quartile Range (Interquartilsabstand)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LMM	Lineares gemischtes Modell
LOCF	Last observation carried forward
LVAD	Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
LVEDV	Left ventricular end-diastolic volume (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVI	Left ventricular end-systolic volume index (linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex)
LFGFI	Linksventrikulärer globaler Funktionsindex

Abkürzung	Bedeutung
LV GLS	Left Ventricular Global Longitudinal Strain (Linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain)
LV-Masse	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MCID	Minimal clinically important difference (minimal klinisch relevante Differenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. a.	Nicht zutreffend
n. b.	Nicht berechnet
NPG	Nüchternplasmaglukose
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OSS	Overall Summary Score
pAVK	peripheral artery disease (peripheren arteriellen Verschlusskrankheit)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Relatives Risiko
RS	Randomised Set
RVEDV	Rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	Rechtsventrikuläres end-systolisches Volumen

Abkürzung	Bedeutung
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standard of care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Upper limit of normal (Obergrenze des Normalwerts)
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance®), für das es am 17. Juni 2021 die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) erhielt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

Fragestellung

Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Behandlung mit Empagliflozin *(Intervention)* bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF *(Patientenpopulation)* im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (SoC) allein. Die Standardtherapie umfasst die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz, der zugrundeliegenden Erkrankungen[1], sowie der Begleitsymptome (*zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]*). Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien *(Studientypen)* in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen *(Endpunkte)*.

Die Herzinsuffizienz ist seit Jahren eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und der häufigste Grund für eine Krankenhausaufnahme (siehe Modul 3). Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt. Dabei verschlechtern insbesondere eine chronische Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes mellitus die Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten. Weitere typische Begleiterkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), und Hypercholesterinämie. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden besonders unter Atemnot und Leistungseinschränkungen. Die Symptome können die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken. Daher stellen neben der Senkung der Mortalität, der Reduktion von Hospitalisierungen, der Verlangsamung der Progression insbesondere auch die Milderung der Symptome, Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wichtige Therapieziele für Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Ein weiteres wichtiges Therapieziel insbesondere auch im Hinblick auf die Verbesserung der Prognose ist, die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten positiv zu beeinflussen.

Aufgrund seiner positiven kardialen, renalen und metabolischen Effekte kann Empagliflozin sowohl die Grunderkrankung HFrEF als auch häufige Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz und Typ-2-Diabetes mellitus gesamthaft günstig beeinflussen und stellt somit einen holistischen Behandlungsansatz dar.

[1] wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a)

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT wird die Zulassungsstudie EMPEROR-Reduced herangezogen.

Basierend auf der Studienrecherche unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden des Weiteren die Studien EMPA-TROPISM und SUGAR-DM-HF identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF mit Empagliflozin im Vergleich zur zVT (SoC oder SoC + Placebo) über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Relevante Studien müssen eine Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin auf Basis patientenrelevanter Endpunkte ermöglichen. Als Datenquellen sind Ergebnisse aus Vollpublikationen, Studienberichten oder ausführlichen Ergebnisberichten aus einem Studienregister nötig.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte entsprechend der durch das CONSORT-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) vorgegebenen Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments. Das Verzerrungspotential wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der EMPEROR-Reduced Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III, die Empagliflozin gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuell optimierten Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit HFrEF untersucht. Es wurden 3.730 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association) Klassen II-IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ≤40% eingeschlossen. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme Empagliflozin 10 mg (N=1.863) und Placebo (N=1.867), wobei eine Stratifizierung nach Diabetesstatus, geographischer Region und eGFR geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ erfolgte. In beiden Studienarmen war vorgegeben, dass die Patienten optimal mit einer medikamentösen und/oder invasiven Therapie wie z. B. einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) oder einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) für ihre Herzinsuffizienz gemäß lokaler und internationaler Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen zu behandeln sind.

Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [HHF]) in der Studie. Sobald die

erforderliche Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts (N=841) erreicht wurde, wurden alle Patienten gebeten, ihre Visite zu Behandlungsende sowie die Follow-Up Visite 30 Tage nach der Visite zum Behandlungsende durchzuführen.

Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase IV, die in Schottland (Vereinigtes Königreich [UK]) in 15 Studienzentrum durchgeführt wurde. Die Studie untersuchte Empagliflozin (N=52) gegenüber Placebo (N=53), jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der kardiovaskulären Risikofaktoren, bei 105 Patienten mit symptomatischer HFrEF (NYHA II-IV, LVEF≤40%) mit Typ-2-Diabetes mellitus/ Prädiabetes. Die geplante Behandlungsdauer betrug 36 Wochen, die gesamte Beobachtungs-dauer betrug 40 Wochen.

Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase IV, die in den USA in einem Studienzentrum durchgeführt wurde. Die Studie untersuchte Empagliflozin (N=42) gegenüber Placebo (N=42), jeweils zusätzlich zu einer optimierten Herzinsuffizienztherapie, bei 84 Patienten mit symptomatischer HFrEF (NYHA II-III, LVEF≤50%) ohne Typ-2-Diabetes mellitus. Die geplante Behandlungs-dauer betrug 6 Monate.

Die oben genannten Studien unterscheiden sich bezüglich der jeweiligen Patientenpopulationen hinsichtlich relevanter Prognosefaktoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) wie Ejektionsfraktion, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)-Wert, Nierenfunktion und Begleiterkrankungen. Zur Umsetzung der begleitend verabreichten Standardtherapie liegen für die beiden Studien EMPA-TROPISM und SUGAR-DM-HF im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie weniger detaillierte Angaben vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien bezüglich der jeweiligen Fragestellung (langfristige Auswirkungen einer Empagliflozin-Therapie auf patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte (EMPEROR-Reduced) vs. Erhebung von mechanistischen Parametern zur Herzphysiologie (SUGAR-DM-HF/EMPA-TROPISM) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher wird die Zusammenfassung der drei eingeschlossenen Studien in einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet und entsprechend nicht durchgeführt. Insbesondere, weil für die beiden Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wie bereits oben erwähnt im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie weniger detaillierte Angaben zur Umsetzung der begleitend verabreichten Standardtherapie vorliegen, wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung als potentiell hoch eingestuft. Mit insgesamt 189 Patienten machen die Patienten aus den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM nur einen sehr geringen Teil gegenüber der EMPEROR-Reduced Studien-population (N=3730) aus. Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse dieser beiden Studien ergänzend dargestellt.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse aus der EMPEROR-Reduced Studie in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen abgebildet.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie

EMPEROR-Reduced Endpunkt	**Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	HR[a]: 0,92 [0,77; 1,10]; p=0,3536	**nicht quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod	HR[a]: 0,92 [0,75; 1,12]; p=0,4133	
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten HHF als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt *Ergebnisse siehe unter Morbidität*		
Morbidität		
Gesamthospitalisierungen		**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR[a]: 0,82 [0,74; 0,90]; p<0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache	HR[a]: 0,81 [0,74; 0,90]; p<0,0001	
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte)	HR[a]: 0,85 [0,75; 0,95]; p=0,0065	
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz		
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF	HR[a]: 0,69 [0,59; 0,81]; p<0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF	HR[a]: 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,0001	
Auftreten von adjudizierten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte)	HR[a]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0003	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)	HR[a]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,0017	

EMPEROR-Reduced Endpunkt	**Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Weitere kardiovaskuläre und metabolische Morbiditätsendpunkte		
Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses	HR[a]: 0,98 [0,82; 1,18]; p=0,8296	**Zusatznutzen nicht belegt**
Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus	HR[a]: 0,86 [0,62; 1,19]; p=0,3576	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts	HR[a]: 1,04 [0,54; 1,98]; p=0,9169	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls	HR[a]: 1,13 [0,72; 1,78]; p=0,5913	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke	HR[a]: 0,98 [0,34; 2,81]; p=0,9725	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns	HR[a]: 0,73 [0,50; 1,07]; p=0,1105	
Renale Morbidität		
Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ [ml/min/1,73 m^2] Änderung zu Baseline	Differenz: 1,73 ml/min/1,73 m^2 pro Jahr [1,10; 2,37]; p<0,0001	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts	HR[a]: 0,50 [0,32; 0,77]; p=0,0019	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (MedDRA PT)	HR[a]: 0,66 [0,45; 0,96]; p=0,0315	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand		
KCCQ		**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52	RR[b]: 0,853 [0,757; 0,962]; p=0,0096	
Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52	RR[b]: 1,072 [1,005; 1,144]; p=0,0349	
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder	RR[b]: 1,048 [1,011; 1,086]; p=0,0113	

EMPEROR-Reduced Endpunkt	**Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Verbesserung) des KCCQ-OSS zu Woche 52		
Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR[b]: 0,865 [0,771; 0,971]; p=0,0135	
Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR[b]: 1,095 [1,021; 1,175]; p=0,0112	
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR[b]: 1,047 [1,009; 1,087]; p=0,0162	
EQ-VAS		
Verschlechterung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 0,937 [0,836; 1,051]; p=0,2664	
Verbesserung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 1,110 [1,031; 1,194]; p=0,0054	
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 7 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 1,016 [0,981; 1,053]; p=0,3832	
Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 0,927 [0,825; 1,041]; p=0,1996	
Verbesserung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 1,109 [1,029; 1,195]; p=0,0067	
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 10 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 1,019 [0,984; 1,055]; p=0,3001	
Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 0,914 [0,777; 1,074]; p=0,2736	
Verbesserung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR[b]: 1,128 [1,018; 1,249]; p=0,0209	
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 15Punkte oder	RR[b]: 1,012 [0,986; 1,039]; p=0,3546	

EMPEROR-Reduced Endpunkt	**Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52		
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten		
Gesamtrate UE	RR[c]: 0,97 [0,94; 1,00]; p=0,0922	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtrate schwere UE	RR[c]: 0,91 [0,82; 1,02]; p=0,1074	
Gesamtrate schwerwiegende UE	RR[c]: 0,86 [0,80; 0,93]; p<0,0001	
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	RR[c]: 0,98 [0,85; 1,13]; p=0,7956	
Statistisch signifikante Ergebnisse zu präspezifizierten UE und UE nach SOC und PT		
SOC Herzerkrankungen	RR[c] (UE): 0,82 [0,75; 0,90]; p<0,0001 RR[c] (SUE): 0,79 [0,71; 0,87]; p<0,0001	Vorteil
PT Herzinsuffizienz	RR[c] (UE): 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001 RR[c] (SUE): 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001	
PT Herzinsuffizienz chronisch	RR[c] (UE): 0,56 [0,32; 1,00]; p=0,0462 RR[c] (SUE): 0,56 [0,32; 1,00]; p=0,0462	
PT Vorhofflimmern	RR[c] (SUE): 0,55 [0,33; 0,89]; p=0,0144	
PT Angina pectoris	RR[c] (UE): 0,50 [0,28; 0,89]; p=0,0165	
PT Tachykardie ventrikulär	RR[c] (UE): 1,51 [1,00; 2,28]; p=0,0460	Nachteil
PT Dyspnoe	RR[c] (UE): 0,53 [0,34; 0,83]; p=0,0050	Vorteil
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR[c] (UE): 0,86 [0,77; 0,97]; p=0,0124	
PT Hyperurikämie	RR[c] (UE): 0,55 [0,41; 0,74]; p<0,0001	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR[c] (UE): 0,73 [0,55; 0,97]; p=0,0296	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	RR[c] (SUE): 0,53 [0,29; 0,98]; p=0,0378	
PT Obstipation	RR[c] (UE): 2,11 [1,34; 3,32]; p=0,0009	Nachteil
PT Kopfschmerzen	RR[c] (UE): 2,19 [1,22; 3,94]; p=0,0074	

EMPEROR-Reduced Endpunkt	**Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
BIcMQ Genitalinfektionen (AESI)	RR[c] (UE): 2,58 [1,33; 5,01]; p=0,0036	
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache (AESI)	RR[c] (UE): 2,00 [1,06; 3,79]; p=0,0298 RR[c] (SUE): 2,00 [1,06; 3,79]; p=0,0298	
SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	RR[c] (SUE): 0,66 [0,49; 0,89]; p=0,0057	Vorteil
PT Akute Nierenschädigung	RR[c] (UE): 0,64 [0,42; 0,97]; p=0,0328 RR[c] (SUE): 0,64 [0,42; 0,97]; p=0,0328	
SMQ Akutes Nierenversagen (AESI)	RR[c] (SUE): 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0030	

a: Ein HR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.
b: Das Relative Risiko wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet.
c: Ein RR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; CCU: Coronary Care Unit; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale; ICU: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Die Ergebnisse aus den weiteren relevanten identifizierten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM führen zu keiner abweichenden Aussage des Zusatznutzens im Vergleich zu den Ergebnissen basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie (siehe Abschnitt unten).

Mortalität

Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2018 (Deutsche Herzstiftung e.V., 2020). Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung versterben etwa 50% der Patienten (Mozaffarian et al., 2016). Die EMPEROR-Reduced Studie war nicht für einen Nachweis eines statistisch signifikanten Mortalitätsunterschieds ausgelegt.

Im Hinblick auf die nicht konfirmatorisch angelegten Endpunkte *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod* und *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* zeigt sich eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin als im Vergleichsarm (10,0% vs. 10,8% bzw. 13,4% vs. 14,2%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Der numerische Vorteil wird durch den statistisch signifikanten Vorteil im Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt *Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten HHF* der EMPEROR-Reduced Studie bestätigt. Das Risiko von *Kardiovaskulärem Tod oder HHF* wird unter Behandlung mit Empagliflozin um 25% reduziert. Eine präspezifizierte Meta-Analyse zeigt eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität von Natriumabhängigen Glukose-Cotransporter 2 Hemmern („Sodium-Glucose-linked Transporter 2“, SGLT-2) bei Herzinsuffizienz-Patienten (Zannad et al., 2020a).[2]

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) werden bei sehr geringen Ereigniszahlen (weniger als 5 Ereignisse über beide Studienarme hinweg) keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede beobachtet.

Morbidität

Hospitalisierungen

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt (Jackson et al., 2000; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Folglich können kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Faktoren die Erkrankung verschlimmern und eine Hospitalisierung notwendig machen (Zannad et al., 2013). Hospitalisierungen spiegeln somit die schwerwiegenden Symptome und Morbidität der Patienten unmittelbar und umfassend wider.

In der EMPEROR-Reduced Studie wurde der Effekt von Empagliflozin auf Hospitalisierungen durch verschiedene Endpunktoperationalisierungen untersucht.

Mit Blick auf die Gesamthospitalisierungen zeigt sich anhand des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* für Empagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 18%, die sich auch in dem kombinierten Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* durch die statistisch signifikante Risikoreduktion von 19% widerspiegelt. So traten hinsichtlich der Gesamthospitalisierungen unter Empagliflozin weniger Ereignisse auf als im Vergleichsarm (36,9% vs. 42,6%). Ebenso wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin unter Berücksichtigung *Wiederholter Hospitalisierungen*, die aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der Herzinsuffizienz häufig auftreten, deutlich, da das Risiko einer

[2] Gesamtmortalität: gepooltes HR [95%-KI]: 0,87 [0,77; 0,98] p=0,018; Kardiovaskuläre Mortalität: gepooltes HR [95%KI]: 0,86 [0,76; 0,98] p=0,027. Die Heterogenitätstests zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Effektgrößen zwischen den Studien.

wiederholten Hospitalisierung durch Empagliflozin um 15% gesenkt wird. Diese Risikoreduktion ist statistisch signifikant.

Auch bei der Betrachtung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz belegen die Endpunkte *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF* eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 31 bzw. 25% unter Empagliflozin. Hinsichtlich der HHF traten unter Empagliflozin weniger Ereignisse auf als im Vergleichsarm (13,2% vs. 18,3%). Ebenso kann das Risiko für *Wiederholte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen* durch Empagliflozin um 30% gesenkt werden. Auch unter Berücksichtigung besonders schwerwiegender Hospitalisierungsereignisse, definiert als *Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machten*, zeigt sich unter Empagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 35%.

Aus den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) liegen keine Ergebnisse hinsichtlich Hospitalisierungen vor.

Weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte sowie körperliche Belastbarkeit

In der Studie EMPEROR-Reduced wurden zur Untersuchung der kardiovaskulären und metabolischen Morbidität folgende Endpunkte berichtet: *Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses, Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts, Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls, Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke* und *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns*. Darüber hinaus wurde der Endpunkt *Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus* erhoben. Für keinen der Endpunkte lässt sich ein Behandlungsunterschied von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie feststellen.

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine kardiovaskulären oder metabolischen Endpunkte berichtet. Zur Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit wurde in den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM der Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt. Aus der SUGAR-DM-HF Studie ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während die EMPA-TROPISM Studie diesbezüglich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Empagliflozin zeigt. In der EMPEROR-Reduced Studie wurde der Sechs-Minuten-Gehtest nicht erhoben.

Renale Morbidität

Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine multisystemische Störung handelt, können auch weitere Organe von einer Unterversorgung mit sauerstoffreichem Blut betroffen sein. So leiden ungefähr 45 bis 64% der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer chronischen Nierenerkrankung, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von <60 ml/min/1,73 m^2

(Heywood et al., 2007; Löfman et al., 2016; Lofman et al., 2017). Die Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz stellt eine für den Patienten weitere Verschlechterung des bereits durch die Herzinsuffizienz eingeschränkten Gesundheitszustands dar. Herz und Niere sind auf vielen Ebenen nuanciert aufeinander abgestimmt und voneinander abhängig (Filippatos et al., 2014). Störungen des einen Organs wirken sich oft akut oder chronisch auf das andere Organ aus, wodurch ein circulus vitiosus entsteht, der das Fortschreiten von Herz- und Niereninsuffizienz beschleunigt. Die frühzeitige Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz bietet somit patientenrelevante Vorteile für Herzinsuffizienz-Patienten und auch gemäß nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) ist die Vermeidung nachteiliger Effekte auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In der EMPEROR-Reduced Studie wurde die renale Morbidität durch verschiedene nierenbezogene Endpunkte untersucht, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Die Abnahme der eGFR über die Zeit der doppelblinden Behandlungsphase war im Empagliflozin-Arm langsamer als in der Vergleichsgruppe, was sich anhand des sekundären Endpunkts *Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline* („eGFR slope“) festmachen lässt. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin.

Der kombinierte renale Endpunkt umfasst schwerwiegende Ereignisse wie chronische Dialyse, Nierentransplantation, eine anhaltende Abnahme der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um mehr als 40% oder eine anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Das Ergebnis für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts* belegt mit einer 50%-igen Risikoreduktion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin.

Der Vorteil hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse wird im Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung* deutlich, für den sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 34% unter Empagliflozin zeigt. Auch die SUE-Auswertungen übergeordneter nierenbezogener Konzepte belegen eine Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse durch Empagliflozin, da aus diesen Auswertungen ebenso statistisch signifikante Behandlungsvorteile für Empagliflozin resultieren (Details siehe Abschnitt *Unerwünschte Ereignisse*).

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine Endpunkte zur renalen Morbidität untersucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Die kontinuierliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit, die mit der chronischen Herzinsuffizienz einhergeht, äußert sich neben der Verschlechterung der Symptomatik insbesondere

auch in einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (McMurray et al., 2012b). Daher stellt die Verbesserung bzw. Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patienten laut NVL ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In der EMPEROR-Reduced Studie werden die Effekte von Empagliflozin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand anhand entsprechender Patientenfragebögen als patientenberichtete Erhebungen („Patient reported outcomes“) erfasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Nutzendimension „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden die Responderanalysen zu den Summenscores (OSS und CSS) des krankheitsspezifischen Fragebogens *KCCQ* sowie Responderanalysen zur *EQ-VAS* herangezogen.

KCCQ

Bei dem *KCCQ* handelt es sich um einen krankheitsspezifischen und im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3). Den für die Nutzenbewertung herangezogenen Responderanalysen für den KCCQ liegt das Responsekriterium von 5 Punkten zugrunde, das einer im Anwendungsgebiet validierten minimal clinically important difference (MCID) entspricht, die ebenfalls im Einklang mit der Bewertungspraxis vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im vorliegenden Anwendungsgebiet steht (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016d).

Die Analysen zum *KCCQ-OSS* zum Zeitpunkt 52 Wochen, der die Domänen Symptome (Häufigkeit, Schwere), körperliche Einschränkung, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie soziale Einschränkung umfasst, belegen den therapeutischen Vorteil von Empagliflozin in dreierlei Hinsicht: Unter Empagliflozin haben weniger Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung anhand des *KCCQ-OSS* berichtet als in der Vergleichsgruppe (Empagliflozin: 21,3%; Vergleichsarm: 24,8%). Zusätzlich ergibt sich hinsichtlich der Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des *KCCQ-OSS* ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin (Empagliflozin: 78,7%; Vergleichsarm: 75,2%). Darüber hinaus belegen die Responderanalysen des *KCCQ-OSS* eine klinisch relevante Verbesserung bei einem höheren Anteil der Patienten unter Empagliflozin im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Empagliflozin: 50,3%; Vergleichsarm: 46,8%).

Der *KCCQ-CSS*, welcher in der EMPEROR-Reduced Studie präspezifiziert wurde, umfasst die Domänen Symptome (Häufigkeit, Schwere) sowie körperliche Einschränkungen. Auch in dem *KCCQ-CSS* zum Zeitpunkt 52 Wochen spiegeln sich die im *KCCQ-OSS* gezeigten Vorteile hinsichtlich der Verbesserung, der Verschlechterung sowie der Stabilität wider, für die ebenfalls statistisch signifikante Vorteile gezeigt werden konnten. Für den ergänzend dargestellten *Total Symptom Score (TSS)*, der die Symptom-Häufigkeit und -Schwere zusammenfasst, zeigen sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ebenfalls noch numerische Vorteile, jedoch keine statistische Signifikanz.

Die ergänzend durchgeführten Analysen unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) bestätigen die oben diskutierten Ergebnisse der *KCCQ*-Summenscores. Entsprechende Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen werden aus Gründen der Vollständigkeit im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Auch die in der EMPA-TROPISM Studie durchgeführte Responderanalyse für den *KCCQ-OSS* belegt einen statistisch signifikanten Vorteil für Empagliflozin und unterstützt damit die anhand der EMPEROR-Reduced gezeigten Vorteile. Im Rahmen der SUGAR-DM-HF wurden keine entsprechenden Responderanalysen für den *KCCQ* durchgeführt.

EQ-VAS

Mithilfe der *EQ-VAS* bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0-100. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderung des *EQ-VAS* wurden die *MCID* von 7 sowie 10 Punkten als Responseschwelle zugrunde gelegt. Dabei handelt es sich um bereits validierte *MCID*, die auch der Spruchpraxis des G-BA entsprechen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020c).

Aus den Responderanalysen zum Zeitpunkt 52 Wochen basierend auf einer *Verbesserung um mindestens 7 und 10 Punkte* (Empagliflozin: 43,3% bzw. 42,4%; Vergleichsarm: 38,4% bzw. 37,6%) kann jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin festgestellt werden. Die aufgrund der Ermangelung einer im vorliegenden Anwendungsgebiet „symptomatische, chronische Herzinsuffizienz“ validierten *MCID* durchgeführte Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Responseschwelle von 15% bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Die hinsichtlich der Verschlechterung und der Stabilität des Gesundheitszustands durchgeführten Responderanalysen zeigen jeweils keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten identifizierten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand untersucht.

Nebenwirkungen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Dimension *Nebenwirkungen* werden sowohl *unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades* als auch *schwerwiegende UE* (SUE) betrachtet. Daneben wurde in der Studie EMPEROR-Reduced auch die Intensität der UE nach einer einfachen Einteilung beurteilt. Da die Definition eines *schwerwiegenden UE* unabhängig von der eingeordneten Intensität des UE ist, werden vorliegend *schwerwiegende UE* insgesamt berichtet. Aus Gründen der Vollständigkeit werden UE mit *schwerer* Intensität auf Ebene der spezifischen UE im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Gesamtraten von UE

UE jeglichen Schweregrades traten in der EMPEROR-Reduced Studie bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, mit 76,2% insgesamt weniger auf als bei Patienten im

Vergleichsarm, unter denen bei 78,5% der Patienten ein UE aufgetreten ist. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. *SUE* traten in der EMPEROR-Reduced Studie bei 41,4% der Patienten auf, die mit Empagliflozin behandelt wurden, verglichen mit 48,1% der Patienten des Vergleichsarms. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant. Auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen kann für *SUE* ein statistisch signifikanter Vorteil abgeleitet werden. Für *schwere UEs* (Empagliflozin: 24,6%; Vergleichsarm: 26,9%) sowie für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten* (Empagliflozin: 17,3%; Vergleichsarm: 17,6%) ist jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu verzeichnen.

UE von besonderem Interesse, spezifische UE und UE nach SOC/PT

In der EMPEROR-Reduced Studie wurden eine Reihe von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) sowie spezifische UE im statistischen Analyseplan präspezifiziert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Gemäß Dossiervorlage wurden darüber hinaus die UE nach SOC und PT analysiert. Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse diskutiert.

Für die folgenden Ereignisse (PT) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile: *Herzinsuffizienz* (UE, SUE) sowie *Herzinsuffizienz chronisch* (UE, SUE), *Vorhofflimmern (SUE) und Angina pectoris (UE)*. Nachteile äußern sich in dem PT *Tachykardie ventrikulär (UE)*. Insgesamt ergeben sich bezüglich der kardialen UE statistisch signifikante Vorteile in der *SOC Herzerkrankungen* (UE, SUE).

Für Empagliflozin zeigen sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für den PT *Dyspnoe* (UE), die SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (UE) sowie für den dazugehörigen PT *Hyperurikämie* (UE), in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (UE) und in der *SOC Leber- und Gallenerkrankungen* (SUE). Nachteile für Empagliflozin zeigen sich hinsichtlich des PT *Obstipation* (UE), des PT *Kopfschmerzen* (UE), des AESI *Genitalinfektionen* (UE), sowie hinsichtlich *vom Prüfarzt berichteter Sepsis* (UE, SUE). Konkret besteht der Nachteil bei *Sepsis nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache*. Auf Basis der diesbezüglich durchgeführten gründlichen medizinischen Beurteilung ergibt sich kein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Empagliflozin. Genitalinfektionen traten unter Empagliflozin, wie für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Hemmer bekannt, signifikant häufiger auf als unter Placebo. Hinsichtlich komplizierter Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Die Verbesserung der renalen Morbidität zeigt sich auch in der Vermeidung schwerwiegender nierenbezogener UE. So sind statistisch signifikante Vorteile sowohl in den übergeordneten Konzepten SMQ *Akutes Nierenversagen* (SUE) und der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (SUE) wie auch hinsichtlich des als Einzelereignis erfassten *PT Akute Nierenschädigung* (UE, SUE) belegt.

In den beiden für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurden UE erfasst. Für die UE Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Ausnahme von den in der SUGAR-DM-HF Studie erfassten *UE, die zum Therapieabbruch führten*, bei denen ein Unterschied zuungunsten von Empagliflozin zu beobachten ist. Hierbei sind jedoch nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten (5 vs. 0), sodass sich keine validen Aussagen ableiten lassen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced auf den deutschen Versorgungskontext wurde anhand der krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation, der Umsetzung der zVT und der Untersuchung der Studienergebnisse hinsichtlich versorgungsstruktureller Unterschiede geprüft.

Die Gegenüberstellung der krankheitsspezifischen Charakteristika der in der EMPEROR-Reduced untersuchten Patientenpopulation mit den drei identifizierten Publikationen zu Europäischen bzw. Deutschen Herzinsuffizienzregistern ESC-HF Pilot, ESC-HF Long-Term Registry und EVITA-HF zeigt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studienzeiträume und der jeweils untersuchen Patientenpopulationen im Wesentlichen vergleichbare Patientencharakteristika. Die in beiden Studienarmen verabreichten Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und die Betrachtung der Verlaufswerte für Blutdruck, HbA1c und Cholesterin spiegeln eine leitliniengerechte optimierte Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen wider. In den Subgruppenanalysen ergaben sich weder für Wirksamkeitsendpunkte noch für Sicherheitsuntersuchungen einheitliche Muster hinsichtlich möglicher versorgungsstruktureller Einflüsse. Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der EMPEROR-Reduced Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zu den analysierten Populationen einzuordnen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend weist Empagliflozin gegenüber der zVT – definiert als optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome – für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf.

Für die Dimension *Mortalität* zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT, der die konsistenten numerischen Vorteile der unmittelbaren Mortalitätsendpunkte bestätigt, die für sich jeweils nicht statistisch signifikant sind. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Nutzendimension *Morbidität* spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in der Verbesserung der kardiorenalen Morbidität wider. Konkret zeigt sich dies sowohl in der Reduktion von Hospitalisierungen unter Empagliflozin im Vergleich zur zVT als auch in den positiven Effekten von Empagliflozin hinsichtlich der renalen Morbidität in der EMPEROR-Reduced Studie. Unter der Behandlung mit Empagliflozin wird vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome/Folgekomplikationen in Form von Hospitalisierungen deutlich. Die mit Empagliflozin einhergehende deutliche Verbesserung der renalen Morbidität äußert sich in nephroprotektiven Vorteilen sowie der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse unter Empagliflozin im Vergleich zur zVT. So stellt laut NVL nicht nur die Reduktion von Hospitalisierungen, sondern auch die positive Beeinflussung des Verlaufs von Komorbiditäten ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Gemäß Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) wird das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *Morbidität* als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* wird der Zusatznutzen von Empagliflozin durch einen klinisch relevanten Vorteil von Empagliflozin gegenüber der zVT basierend auf patientenberichteten Ergebnissen aus dem Fragebogen *KCCQ* sowie der *EQ-VAS* begründet. Die entsprechenden Responderanalysen belegen allesamt eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des allgemeinen Gesundheitszustands für die Patienten. Wie in Modul 3 beschrieben, zeichnet sich das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz durch teils schwerwiegende Symptome wie Dyspnoe und Einschränkung der Leistungsfähigkeit aus, was die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. In Anbetracht der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand resultiert aus der Behandlung mit Empagliflozin folglich eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie *Nebenwirkungen* ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den UE aus der EMPEROR-Reduced Studie ein positives Nebenwirkungsprofil für Empagliflozin. Dies wird insbesondere in der Analyse der Gesamtraten der schwerwiegenden Ereignisse deutlich, für die sich auch unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin begründet sich folglich in der relevanten Vermeidung schwerwiegender

Nebenwirkungen, was eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes zur Folge hat. Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen wird gemäß AM-NutzenV als beträchtlich eingestuft.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen HFrEF ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz (mit reduzierter Ejektionsfraktion) um eine unheilbare und schwerwiegende Krankheit handelt, die auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich einschränkt, besitzen die anhand der EMPEROR-Reduced Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile durch Empagliflozin einen hohen therapeutischen Stellenwert.

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.

Fragestellung

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Behandlung mit Empagliflozin *(Intervention)* bei erwachsenen Patienten mit HFrEF *(Patientenpopulation)* im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie allein. Die Standardtherapie umfasst die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz, der zugrundeliegenden Erkrankungen[3], sowie der Begleitsymptome (*zVT*). Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien *(Studientypen)* in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen *(Endpunkte)*.

Patientenpopulation

Die berücksichtigte Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF“ entspricht den Angaben der Fachinformation von Empagliflozin (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021) zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Intervention

Die Intervention „Empagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie“ soll gemäß Fachinformation von Empagliflozin (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021) verabreicht werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte zVT lautet: „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020d).

Endpunkte

Die zu berücksichtigenden Studien sollen gemäß Niederschrift zur G-BA Beratung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) und AM-NutzenV (Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019) Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten.

Studientyp

RCT stellen, neben systematischen Übersichten von RCT, laut G-BA Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe dar (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c), weshalb nur dieser Studientyp berücksichtigt wird.

[3] wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a)

Studiendauer

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten (European Medicines Agency, 2017). Weiterhin wurden in einem zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016) und vom G-BA im zugehörigen Beschluss berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016e).

Publikationstyp

Es werden nur solche Publikationstypen berücksichtigt, die für eine adäquate Bewertung einer Studie und der berichteten Endpunkte ausreichend Informationen liefern. Dies sind Vollpublikation, Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte.

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.

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Einschlusskriterien charakterisiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	**Einschlusskriterium**		**Ausschlusskriterium**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF[a]	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Empagliflozin gemäß Fachinformation.	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <u>Mortalität</u> • Gesamtüberleben • Kardiovaskuläre Mortalität <u>Morbidität</u> • Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität, z. B. Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz • Kardiovaskuläre Morbidität • Hospitalisierungen jeglicher Ursache • Renale Morbidität • Gesundheitszustand <u>Lebensqualität</u> • Krankheitsspezifische Lebensqualität • generische gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Nebenwirkungen</u>	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studientypen	E5	Randomisierte kontrollierte Studie	A5	Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studien-bericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
a: definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)		

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.

Die Suchen wurden gemäß Vorgaben am 17.05.2021 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank („Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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 Suchen wurden gemäß Vorgaben am 17.05.2021 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO), Clinical Data (Suchportal der EMA) und AMIS durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Bei der Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende bzw. geplante Studien berücksichtigt. Die Suchstrategien für die Register clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Um potenzielle Fehlermeldungen aufgrund von komplexen Suchstrategien bei der Suche im Register ICTRP WHO zu vermeiden, wurden getrennte Suchen für Intervention und Indikation durchgeführt. Die Schnittmenge der Treffer wurde anhand der eindeutigen „Main ID“ gebildet.

Für die Datenbanken Clinical Data und AMIS wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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[4]. 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 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.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden ausschließlich bereits anderweitig identifizierte Studien (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) berücksichtigt. Hierfür wurden mehrere Synonyme (Titel der Studie, Akronym, Studiennummer, Registernummern) der infrage kommenden Studie über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht und die Ergebnisse geprüft. Relevante Treffer wurden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

[4] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst um Duplikate bereinigt.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern und etwaigen Treffern auf der Internetseite des G-BA erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2). Die inhaltliche Prüfung der Treffer der Recherchen erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander und für die bibliografische Literaturrecherche zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Alle als potenziell relevant erachteten Publikationen wurden anhand des Volltextes gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurde durch Hinzuziehen eines dritten Reviewers eine einheitliche Bewertung 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 Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] bzw. STROBE-

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] 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.

Statements[7] 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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte entsprechend der durch das CONSORT Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E)) vorgegebenen Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments.

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.

[7] 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika EMPEROR-Reduced

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced werden anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben:

Demographische Charakteristika

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Abstammung (Weiß; Schwarz/Afroamerikanisch; Asiatisch; Andere inkl. gemischt)
- Ethnie (Nicht-hispanisch/Latino; Hispanisch/Latino)
- Region (Nordamerika; Lateinamerika; Europa; Asien; Andere)
- Organisation for Economics Co-operation and Development (OECD)-Land (Nein; Ja)
- Alter (in Jahren)

Klinische Charakteristika

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (<20%; 20-30%; >30-35%; >35%)
- NT-proBNP (pg/ml)
- Blutdruck (mmHG; systolisch <140 mmHg und diastolisch <90 mmHg; systolisch <140 mmHg oder diastolisch <90 mmHg)
- Puls (Schläge/Minute)
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²; <30 kg/m²; ≥30 kg/m²)
- eGFR (ml/min/1,73 m²)
- Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g; <30; 30-≤300; >300)
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Anamnese
- Diabetesstatus, inkl. HbA_{1c} (%)

Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika

- NYHA-Klasse (I; II; III; IV)
- Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz (Jahre)
- Ätiologie der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz- und Begleittherapien sowie relevante krankheitsspezifischer Parameter (Umsetzung der optimierten Standardtherapie)

4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika SUGAR-DM-HF

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie SUGAR-DM-HF werden anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben, soweit diese aus den veröffentlichten Unterlagen verfügbar waren:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Alter (in Jahren)
- BMI (kg/m²)
- Blutdruck (mmHG)
- Puls (Schläge/Minute)
- Diabetesstatus, inkl. Dauer und Therapie
- Status der Herzinsuffizienz
- Weitere medizinische Anamnese
- Therapie der Herzinsuffizienz

4.2.5.2.1.3 Patientencharakteristika EMPA-TROPISM

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPA-TROPISM werden anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben, soweit diese aus den veröffentlichten Unterlagen verfügbar waren:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Abstammung
- Alter (in Jahren)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Ätiologie der Herzinsuffizienz
- Invasive Therapien vor Studienbeginn
- Herzinsuffizienztherapie

Zudem werden Angaben zu weiteren Patientencharakteristika in Form von Vital- und Laborparametern sowie deren Veränderung im Studienverlauf berichtet. Ebenso lagen Angaben zur Umsetzung der Diuretikatherapie während des Studienverlaufs vor.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität stellt einen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019), G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c) und Niederschrift G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

EMPEROR-Reduced

Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Details siehe Tabelle 4-30).

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation, wurde in der Studie EMPEROR-Reduced von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a) und ist daher als valide anzusehen.

SUGAR-DM-HF/EMPA-TROPISM

Der Endpunkt wurde ausgewertet als Anzahl der verstorbenen Patienten.

4.2.5.2.2.1.2 Kardiovaskulärer Tod

Patientenrelevanz

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion sind 50 bis 90% aller Todesursachen kardiovaskulärer Natur (Curtis et al., 2003; Mosterd und Hoes, 2007; Rickenbacher et al., 2012). Die kardiovaskuläre Mortalität stellt zudem eine Teilmenge aller betrachteten Todesfälle dar und gilt somit gemäß AM-NutzenV (Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019), G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss,

2021c) und Niederschrift zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) als patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde in der Studie EMPEROR-Reduced operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod (Details siehe Tabelle 4-35).

In den Endpunkt gehen adjudizierte Ereignisse ein. Neben tödlichen Ereignissen wurden auch nicht-tödliche Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Der dargestellte Endpunkt ist daher als valide anzusehen.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde der Endpunkt *Kardiovaskulärer Tod* nicht erhoben.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Hospitalisierungen

Patientenrelevanz

Gesamthospitalisierungen

Hospitalisierungen stellen gemäß AM-NutzenV patientenrelevante Ereignisse dar, da der Hospitalisierung eine entsprechend bedeutsame Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten vorausgegangen sein muss, die eine stationäre Behandlung erforderlich macht. Bedingt durch den Krankenhausaufenthalt wird zudem die soziale Teilhabe sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eingeschränkt. Somit bedeutet eine Hospitalisierung für den Patienten eine spürbare Verschlechterung seiner Krankheitssituation. Einer Hospitalisierung liegt ein schwerwiegendes Ereignis zugrunde (Arzneimittelgesetz § 4 Absatz 13 Satz 3), sodass es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Folgekomplikationen handelt. Der G-BA hat Gesamthospitalisierungen in der Niederschrift als patientenrelevanten Endpunkt aufgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der HFrEF ist der Auslöser oft eine kritische Verschlechterung der Symptomatik resultierend aus der eingeschränkten Fähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte sauerstoffreiche Blut bereitzustellen, beispielsweise in Form einer akuten Dekompensation. Aufgrund der wechselseitigen Beziehungen und Abhängigkeiten der mit einer Herzinsuffizienz assoziierten Erkrankungen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) können kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Faktoren die Erkrankung verschlimmern und eine Hospitalisierung notwendig machen (Zannad et al., 2013). Die Betrachtung der Gesamthospitalisierungen ermöglicht somit eine umfassende Beurteilung der der Morbidität von HFrEF Patienten. So stellt die Verringerung von Krankenhauseinweisungen

eines der in der NVL zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz genannten Therapieziele dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz spiegeln die plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung wider und bilden die herzinsuffizienz-bedingte Morbidität ab und sind für sich als patientenrelevant einzustufen. Die obigen Ausführungen zur Patientenrelevanz von Gesamthospitalisierungen gelten hier entsprechend, sodass auch dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft wird.

Wiederholte Hospitalisierungen

Da sich die Erkrankung zunehmend verschlechtert, kommt es mit der Zeit bei vielen Herzinsuffizienz-Patienten in immer kürzer werdenden Zeitabständen zu akuten Dekompensationen (Cowie et al., 2014). So ergibt sich aus einer Kohortenstudie eine 1-Jahres-Rehospitalisierungsrate von 67,4% (Nichols et al., 2015), was die Häufigkeit von wiederholten Hospitalisierungen innerhalb kurzer Zeiträume belegt. Neben der ersten Hospitalisierung (aufgrund von Herzinsuffizienz) stellen somit auch wiederholte Hospitalisierungen (aufgrund von Herzinsuffizienz) patientenrelevante Ereignisse dar. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass jede zusätzliche Hospitalisierung mindestens zu einer Verdopplung des Risikos an jeglicher bzw. an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben führt (Huusko et al., 2020). Für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigen Studien ein bis zu 5-fach erhöhtes allgemeines bzw. bis zu 6-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (Lee et al., 2009; Lahoz et al., 2020). Fachgesellschaften empfehlen daher die Erhebung von wiederholten Hospitalisierungen in Herzinsuffizienz-Studien (Zannad et al., 2013).

Hospitalisierungen mit intensivmedizinischer Behandlung

Zusätzlich zu einer Krankenhausaufnahme kann die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Herzinsuffizienz-Patienten auch eine Behandlung auf einer Intensivstation oder einer sogenannten „Cardiac Care Unit“ erforderlich machen, wenn die Schwere der Dekompensation spezielle Überwachungs- und therapeutische Maßnahmen wie Angebote für kardiale Unterstützungssysteme erforderlich macht. Aufgrund der hierdurch erhöhten Mortalität (Chioncel et al., 2015) stellen Hospitalisierungen, die zu einer Behandlung auf einer Intensivstation geführt haben, ebenso patientenrelevante Endpunkte dar, die einen *besonders kritischen* Gesundheitszustand der Patienten widerspiegeln.

Hospitalisierungen und Sterblichkeit

Die akute Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich macht, stellt ein akut bzw. potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher (Nieminen et al., 2006; Harjola et al., 2010).

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die zusammengefasste Betrachtung der beiden Ereignisse „Kardiovaskulärer Tod“ und „Hospitalisierungen jeglicher Ursache bzw. aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus mehreren Gründen sinnvoll:

- Neben der Tatsache, dass beide Komponenten für sich betrachtet bereits patientenrelevante Endpunkte darstellen, bestehen zudem bezüglich dieser Komponenten deutliche Zusammenhänge: Der Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache stellt den schlechtesten Ausgang einer HHF dar. Eine HHF führt zu einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko (HR=3,15; 95%-KI: [2,83; 3,50]) (Solomon et al., 2007), wobei wiederholte Hospitalisierungen das Mortalitätsrisiko weiter erhöhen (siehe Abschnitt oben) (Solomon et al., 2007). Damit sind beide Komponenten des Endpunktes als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads einzuschätzen, um die Voraussetzung zur Betrachtung als kombinierter Endpunkt zu erfüllen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020a).

- Die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zum Umgang mit Multiplizität in klinischen Studien, dass eine zusätzliche Komponente in einem kombinierten Endpunkt ein schwereres Ereignis umfassen soll („For any component that is included in the composite, it is usually appropriate that any additional component reflecting a worse clinical event is also included. For example, if it is agreed that **hospitalisation** is an acceptable component in a composite endpoint, it would be usual to also include components for more adverse clinical outcomes that are relevant to the clinical setting (e. g. non-fatal myocardial infarction and stroke) and **death**“) (European Medicines Agency, 2016). Beim vorliegend betrachteten kombinierten und a priori definierten Endpunkt gilt ebenjene Empfehlung als umgesetzt.

Zusammenfassend stellt der a priori definierte kombinierte Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder HHF“ einen für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Endpunkt dar, da der kombinierte Endpunkt in dieser Form von der EMA empfohlen wird, durch den Endpunkt relevante Therapieziele der NVL abgebildet werden und dessen Komponenten die methodischen Voraussetzungen entsprechend den Kriterien des IQWiG erfüllt sind.

Analog erfolgt eine kombinierte Betrachtung der Ereignisse „Gesamthospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache“, da die beiden Komponenten patientenrelevant sind, der kombinierte Endpunkt in dieser Form von der EMA empfohlen wird und durch den Endpunkt relevante Therapieziele der NVL abgebildet werden.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt *Gesamthospitalisierungen* wurde in der EMPEROR-Reduced Studie wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-38):

- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache
- Auftreten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (erste und wiederholte)
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

Der Endpunkt *Gesamthospitalisierungen* ist als valide anzusehen, da Hospitalisierungen keiner subjektiven Interpretation unterliegen.

Der Endpunkt *HHF* wurde in der EMPEROR-Reduced Studie wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-44):

- Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF
- Auftreten von adjudizierter wiederholter Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF

Der Endpunkt *HHF* kann durch länderspezifisch unterschiedliche Versorgungsstrukturen beeinflusst werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher *ergänzend* als zusätzliche Operationalisierung diejenigen Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen dargestellt, die eine Behandlung auf einer Intensivstation bzw. einer Cardiac Care Unit erforderlich machten. Dieser Endpunkt wird wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten Auftreten einer HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)

Sowohl in den kombinierten primären Endpunkt als auch in die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts gehen adjudizierte Ereignisse ein. Neben tödlichen Ereignissen wurden auch nicht-tödliche Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz in der Studie EMPEROR-Reduced von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Die dargestellten Endpunkte bzw. Komponenten sind daher als valide anzusehen.

Es lagen keine Ergebnisse zu Hospitalisierungen aus den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM vor.

4.2.5.2.2.2.2 MACE-3 einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt MACE-3 handelt es sich um einen allgemein anerkannten und in Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptierten kombinierten Endpunkt zur Abbildung der kardiovaskulären Morbidität. Neben der Komponente „kardiovaskulärer Tod“ (siehe oben) wurden auch die beiden Komponenten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ in der Niederschrift zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) als patientenrelevant aufgeführt und bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016e).

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt MACE-3 wurde in der EMPEROR-Reduced Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse (Details siehe Tabelle 4-50):

- adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder
- adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder
- adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Der Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts (Details siehe Tabelle 4-53).

Der Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls (Details siehe Tabelle 4-56).

Neben anderen tödlichen kardiovaskulären Ereignissen wurden auch Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich) und Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich) in der Studie EMPEROR-Reduced von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Die Komponenten dieses kombinierten Endpunkts sind daher als valide anzusehen.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde der MACE-3 Endpunkt nicht erhoben.

4.2.5.2.2.2.3 Transitorische ischämische Attacke

Patientenrelevanz

Die Symptome einer transienten ischämischen Attacke (TIA) umfassen u. a. Seh- und Sprachstörungen, motorische und/oder sensible Ausfälle von Gesicht und/oder Extremitäten

(Sander und Conrad, 2006). Nach einer TIA haben die betroffenen Patienten zudem kurz- als auch langfristig ein deutlich erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Sander und Conrad, 2006; Jacob et al., 2020). TIA sind somit als patientenrelevant zu betrachten und wurden entsprechend in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016c).

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde in der EMPEROR-Reduced Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten TIA (Details siehe Tabelle 4-59).

TIA wurden in der Studie EMPEROR-Reduced von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a), weshalb der Endpunkt als valide anzusehen ist.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde kein Endpunkt zur TIA erhoben.

4.2.5.2.2.2.4 Vorhofflimmern

Patientenrelevanz

Das Vorliegen eines Vorhofflimmerns ist mit einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer Verschlechterung der kardiovaskulären Symptomatik und der Grunderkrankung sowie einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert (Clark et al., 1997; Pozzoli et al., 1998; Agostoni et al., 2008; Hindricks et al., 2021). Die Entwicklung eines Vorhofflimmerns führt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ca. zu einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos (Wang et al., 2003). Das Neuauftreten von Vorhofflimmern gilt somit als patientenrelevant und wurde dementsprechend in der Niederschrift zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) aufgeführt.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde in der EMPEROR-Reduced Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns (Details siehe Tabelle 4-62).

Die Endpunktoperationalisierung in der EMPEROR-Reduced Studie basiert auf einem EKG-Befund eines Vorhofflimmerns oder_auf der Erfassung eines UE durch den Prüfarzt, weshalb der Endpunkt als valide anzusehen ist.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde kein Endpunkt zum Vorhofflimmern erhoben.

4.2.5.2.2.2.5 Renale Morbidität

Patientenrelevanz

Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz treten häufig gleichzeitig auf und verschlechtern im Zusammenspiel die Prognose beider Erkrankungen bei den betroffenen Patienten, weil sie sich gegenseitig beeinflussen (Mullens et al., 2020). Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. eine Verschlechterung der Nierenfunktion stellen bedeutsame prognostische Faktoren bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar: So zeigte eine Meta-Analyse mit über 1 Million Herzinsuffizienz-Patienten, dass eine chronische Niereninsuffizienz bzw. eine Verschlechterung der Nierenfunktion das Mortalitätsrisiko mehr als verdoppelt bzw. fast verdoppelt (OR=2,34; 95%-KI: [2,20; 2,50]; p<0,001 bzw. OR=1,81; 95%-KI: [1,55; 2,12]; p<0,01) (Damman et al., 2014). Mehrere weitere Studien belegen für Herzinsuffizienz-Patienten bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung erhöhte Risiken bezüglich Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierungen (jeglicher Ursache und aufgrund Herzinsuffizienz) (Hillege et al., 2006; Smith et al., 2013; Lofman et al., 2017). Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie ACE-Hemmer, MRA oder Angiotensin-Rezeptorblocker die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016; Greene et al., 2018). Fachgesellschaften empfehlen aufgrund der beschriebenen Folgekomplikationen einer Verschlechterung der Nierenfunktion die regelmäßige Überwachung nierenbezogener laborchemischer Parameter, um die Sicherheit und eine optimale Behandlung der Patienten zu gewährleisten (Mullens et al., 2020).

Die klinisch relevante Verschlechterung der Nierenfunktion und die Vermeidung schwerer renaler Ereignisse sind daher sehr patientenrelevant. Entsprechend ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken und die Nierenfunktion zu stabilisieren. Der G-BA hat bereits entsprechende Endpunkte in Nutzenbewertungen berücksichtigt, wie beispielsweise einen kombinierten Endpunkt zur Nierenerkrankung (bestehend aus den Endpunkten *bestätigte anhaltende ≥40%ige Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 ml/min/1,73 m²* (mittels CKD-EPI-Gleichung), *end-stage-renal-disease* (definiert als Dialyse ≥90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²) sowie *Nierentod*) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019).

Die Verschlechterung der Nierenfunktion (üblicherweise bestimmt anhand der eGFR) steht im Zusammenhang mit der Entwicklung schwerer renaler Morbidität. Im Vergleich zu einer konstanten eGFR konnte für eine 30- bzw. 40-prozentige Reduktion der eGFR ein dramatisch erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium gezeigt werden (HR=9,6; 95%-KI: [7,3; 12,6] bzw. HR=20,3; 95%-KI [14,1; 29,3]) (Heerspink et al., 2014). Vor dem Hintergrund dieses deutlichen Zusammenhangs wurde in einem Konsensusmeeting der National Kidney Foundation unter Einbeziehung von EMA und Food and Drug Administration (FDA) geschlussfolgert, dass eine (bestätigte) Reduktion der eGFR um >40% ein valides Surrogat für ein Nierenversagen darstellt. Bereits eine (bestätigte) Reduktion der eGFR um >30% stellt für viele Studien einen hinreichend wahrscheinlichen Surrogatendpunkt

dar bzw. für einige Studien auch einen validen Surrogatendpunkt (Levey et al., 2020). Die Betrachtung derartiger Surrogatendpunkte erscheint zudem vor dem Hintergrund der benötigten langen Beobachtungsdauer bis zum Erzielen einer ausreichenden Anzahl Ereignisse harter Endpunkte als sinnvoll. Dies gilt auch für die Entwicklung der Nierenfunktion über die Zeit (dargestellt als Neigung („Slope")) der eGFR-Änderung zu Baseline), die einen starken Prädiktor für zuvor genannte Endpunkte darstellt (Grams et al., 2019; Inker et al., 2019). Entsprechend dem Konsensusmeeting stellt auch die Reduktion der Neigung der eGFR (im Mittel >0,5-1,0 ml/min/1,73m²/Jahr) einen validen Surrogatendpunkt für ein Nierenversagen dar (Levey et al., 2020).

Insbesondere für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m²), die einen Großteil der EMPEROR-Reduced Studienpopulation ausmachen (eGFR zu Baseline: 62,0 ml/min/1,73 m², siehe Tabelle 4-11), kann eine anhaltende Abnahme der eGFR um mehr als 40% eine bedeutende Verschlechterung der Nierenerkrankung bedeuten (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group (KDIGO), 2020). So bestätigen die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie, dass sich die Vorteile hinsichtlich des kombinierten renalen Endpunktes (Reduktion der eGFR in klinisch relevantem Ausmaß sowie chronische Dialyse und Nierentransplantation als schlechtmöglichster Ausgang einer eGFR Reduktion) in einer statistisch signifikanten Verringerung schwerwiegender renaler Ereignisse (akutes Nierenversagen, akute Nierenschädigung) abbilden (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2.10 und 4.3.1.3.1.4.1).

Die Komponenten des kombinierten renalen Endpunktes der EMPEROR-Reduced-Studie bilden alle eine patientenrelevante Verschlechterung der Nierenfunktion ab. Dabei treten Ereignisse wie Dialyse oder Nierentransplantation in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation nur selten auf. Daher bietet sich die gemeinsame Betrachtung der Ereignisse in einem kombinierten Endpunkt an um den erwarteten Effekt einer Therapie abbilden zu können (Food and Drug Administration, 2017b). Dem wird in der EMPEROR-Reduced Studie Rechnung getragen, indem der kombinierte renale Endpunkt die oben genannten patientenrelevanten Ereignisse umfasst.

Operationalisierung und Validität

Die renale Morbidität im Verlauf der Studie wurde durch eine sog. „Slope-Analyse" (eGFR-slope) beurteilt. Diese stellt die Entwicklung der Nierenfunktion über die Zeit dar. Außerdem wurde die renale Morbidität in der Studie EMPEROR-Reduced mit einem a priori definierten kombinierten Endpunkt ausgewertet bestehend aus den Komponenten „Chronische Dialyse", „Nierentransplantation", „anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\ EPI)_{cr}$ um ≥40%" oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²)". Weiterhin wurde für die Darstellung der renalen Morbidität der in der Studie EMPEROR-Reduced a priori definierte Endpunkt „Akute Nierenschädigung", operationalisiert als MedDRA Preferred Term „acute kidney injury" herangezogen (siehe Tabelle 4-64).

Die Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte basieren entweder auf Laborwerten oder es handelt sich um Eingriffe, die keiner subjektiven Interpretation unterliegen (Nierentransplantation/Dialyse). Die Endpunkte gelten somit als valide.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurden keine Endpunkte zur renalen Morbidität erhoben.

4.2.5.2.2.2.6 Entwicklung eines Diabetes mellitus

Patientenrelevanz

Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben, unabhängig von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Komorbiditäten, ein deutlich erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln (Amato et al., 1997; Guglin et al., 2014). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wiederum steigert das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer (kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [pAVK]) und mikrovaskulärer (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) Folgekomplikationen und ist mit einem 2-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Deshpande et al., 2008). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass HFrEF-Patienten mit einem gleichzeitig vorliegenden Diabetes mellitus im Vergleich zu HFrEF-Patienten ohne gleichzeitigen Diabetes mellitus ein signifikant erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko (HR=1,55; 95%-KI: [1,38; 1,74]; p<0,0001 (MacDonald et al., 2008); RR=1,73; p<0,0001 (Varela-Roman et al., 2005)) und Risiko für kardiovaskulären Tod oder HHF aufweisen (HR=1,60; 95%-KI: [1,44; 1,77]; p<0,0001 (MacDonald et al., 2008)). Die Entwicklung bzw. die Vermeidung oder das Hinauszögern eines Diabetes mellitus stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (definiert als HbA1c ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert) (Details siehe Tabelle 4-69).

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ab einem HbA_{1c}-Wert ≥6,5% entspricht den diesbezüglichen Empfehlungen internationaler (American Diabetes Association, 2021) und nationaler Leitlinien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021) und kann daher als valide angesehen werden.

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde kein Endpunkt bzgl. Diabetes mellitus erhoben.

4.2.5.2.2.2.7 Sechs-Minuten-Gehtest

Patientenrelevanz

Der Sechs-Minuten-Gehtest stellt ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit dar. Dabei wird die Gehstrecke, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann, gemessen. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020a).

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt Sechs-Minuten-Gehtest wurde in der Studie EMPEROR-Reduced nicht erhoben.

SUGAR-DM-HF

Der Endpunkt wurde ausgewertet als mittlere Veränderung der Strecke (in Metern), die in sechs Minuten zurückgelegt wurde, zu Woche 36 gegenüber Studienbeginn.

EMPA-TROPISM

Der Endpunkt wurde ausgewertet als mittlere Veränderung der Strecke (in Metern), die in sechs Minuten zurückgelegt wurde, zu Monat 6 gegenüber Studienbeginn.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

4.2.5.2.2.3.1 Lebensqualität – KCCQ

Patientenrelevanz

Die Herzinsuffizienz ist eine progrediente Erkrankung, bei der es im Zeitverlauf zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit und damit einer beeinträchtigten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten kommt (McMurray et al., 2012a). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in fortgeschrittenen Stadien vergleichbar mit der von chronischen Hämodialysepatienten (Juenger et al., 2002). Die Milderung der Symptome bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist somit laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung von HFrEF Patienten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu den zentralen betrachteten Nutzendimensionen (Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer wird in klinischen Studien anhand von validierten Fragebogeninstrumenten sowohl spezifisch für ein bestimmtes Krankheitsbild oder Organsystem als auch generisch erfasst.

Mit dem KCCQ steht im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Verfügung. Er beinhaltet 23 Items, mit denen die

Selbsteinschätzung der Herzinsuffizienz-Patienten zu Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wird (Green et al., 2000; Food and Drug Administration, 2017a). Dabei werden die folgenden sechs Domänen gebildet:

- Symptome (7 Items): Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz, einschließlich Ermüdung, Knöchelschwellungen, Atemnot sowie die Notwendigkeit mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen. In der Regel wird bei den Analysen der TSS oder die Subskalen verwendet.

- Körperliche Einschränkung (6 Items): Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten

- Lebensqualität (3 Items): Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Deprimiertheit der Patienten ausgehend vom aktuellen Ausmaß der Herzinsuffizienz

- Soziale Einschränkung (4 Items): Beeinträchtigungen bei sozialen Aktivitäten (Freizeit, Besuche, Arbeit oder intime Beziehungen) aufgrund der Herzinsuffizienz

- Selbstwirksamkeit (2 Items): Wissen des Patienten über Handlungsmöglichkeiten bezüglich der Vermeidung und Vorbeugung von Exazerbationen der Herzinsuffizienz und des Umgangs von auftretenden Komplikationen (nicht enthalten in den Summenscores)

- Symptomstabilität (1 Item): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von 2 Wochen (nicht enthalten in den Summenscores)

Die Zusammensetzung der einzelnen Domänen- und Summenscores ist in Abbildung 1 dargestellt.

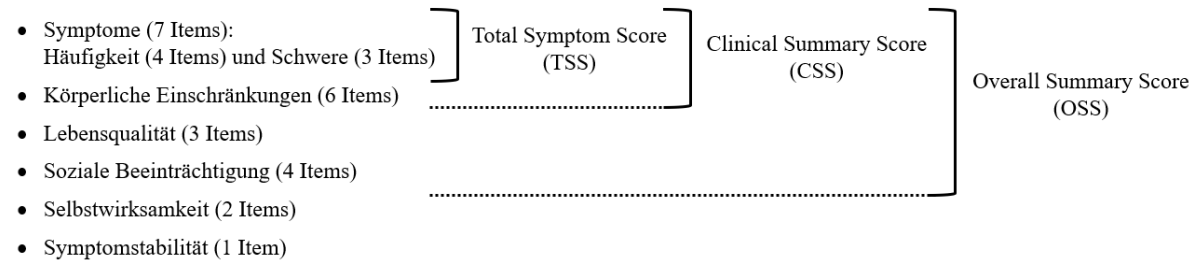


Abbildung 1: Domänen und Summenscores des KCCQ
CSS: Clinical Summary Score; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Der KCCQ erfasst somit für Herzinsuffizienz-Patienten relevante Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist deshalb als patientenrelevant einzustufen.

Aus den einzelnen Domänen werden insgesamt zwei Summenscores gebildet:

- Overall Summary Score (OSS)

- Clinical Summary Score (CSS)

Dabei bildet der KCCQ-OSS, der die unterschiedlichen Domänen der körperlichen Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und Lebensqualität beinhaltet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten umfassend ab, während der KCCQ-CSS, die Domänen der körperlichen Einschränkung und Symptome umfasst und somit der Analyse des körperlichen Funktionszustands dient.

Der TSS bildet die patientenberichtete Morbidität der Domänen Symptom-Häufigkeit und Symptom-Schwere ab (siehe Abbildung 1).

Die Werte der einzelnen Domänen werden auf einer Skala von 0-100 transformiert. Höhere Werte stehen dabei für eine Verbesserung des Zustands.

Als klinisch relevant gilt eine Veränderung des KCCQ-Summenscores um 5 Punkte (Spertus et al., 2005; Spertus et al., 2020). Entsprechend wurde in einem bereits vorangegangenem Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet eine Responseschwelle von mindestens 5 Punkten zur Beurteilung einer klinisch relevanten Veränderung des KCCQ berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016e). Eine Verbesserung des KCCQ-Scores um 5 Punkte ist dabei assoziiert mit einer 10%-igen Reduktion des Risikos an einer kardiovaskulären Ursache zur versterben bzw. wegen jeglicher Ursache hospitalisiert zu werden. Umgekehrt steigt das Risiko für diese Ereignisse mit jeder Reduktion des KCCQ-Scores um 5 Punkte (Spertus et al., 2005; Kosiborod et al., 2007; Spertus et al., 2008; Flynn et al., 2012). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Responderanalysen mit dem präspezifizierten Responsekriterium in Höhe von 5 Punkten durchgeführt.

Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine chronische und progrediente Erkrankung handelt, bei der häufig von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Zeit auszugehen ist, kann eine stabil bleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität (d. h. eine Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) für die betroffenen Patienten bereits einen Vorteil darstellen.

<u>Operationalisierung und Validität</u>

Der KCCQ ist im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz validiert (Green et al., 2000; Faller et al., 2005) und wird vom G-BA als geeignetes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität angesehen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a).

EMPEROR-Reduced

Zur Darstellung des KCCQ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen zu Woche 52 für die Summenscores CSS und OSS mit dem präspezifiziertem Responsekriterium 5 Punkte als „Verschlechterung um ≥5 Punkte“, „Verbesserung um ≥5 Punkte“ sowie „Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)“ durchgeführt (Details siehe

Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1). Ergänzend wurden die o. g. Responderanalysen mit dem Responsekriterium 15 Punkte untersucht. Entsprechende Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

In der für die Studie EMPEROR-Reduced präspezifizierten Analyse für den KCCQ zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde für verstorbene Patienten der schlechtmöglichste Wert von „0“ imputiert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Abweichend hiervon wurde im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung für zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte der letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (LOCF). Dieses Ersetzungsverfahren wurde auch angewendet, wenn die Behandlung vor Woche 52 beendet wird. Dabei bezieht sich der zuletzt verfügbare Wert auf eine Erhebung nach Baseline, d. h. Patienten, für die lediglich ein Baseline-Wert vorliegt, fließen nicht in die Analyse ein. Gemäß G-BA Spruchpraxis (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016d) wird hierdurch die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch für verstorbene Patienten während des Lebens berücksichtigt.

Die Werte im Studienverlauf werden ergänzend mittels MMRM-Analyse dargestellt. Hier werden alle Beobachtungen der randomisierten Patienten bis Woche 52 berücksichtigt, ohne Imputation von fehlenden Werten.

SUGAR-DM-HF

Der Endpunkt wurde ausgewertet als mittlere Veränderung des TSS zu Woche 36 gegenüber Studienbeginn.

EMPA-TROPISM

Der Endpunkt wurde ausgewertet

- Responderanalysen für den Summenscore OSS Responsekriterium 5 Punkte als „Verbesserung um ≥5 Punkte“
- Mittlere Veränderung des OSS zu Monat 6 gegenüber Studienbeginn.

4.2.5.2.2.3.2 Gesundheitszustand – EQ-VAS

Patientenrelevanz

Mithilfe der visuellen Analogskala des Euro Quality of Life Fragebogens (EQ-VAS) bewertet der Patient gesamthaft seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer skalierten vertikalen visuellen Analogskala mit 100 Punkten. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte). Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der EQ-VAS stellt einen etablierten und validen patientenrelevanten Endpunkt dar und wurde bereits in

vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016e).

Operationalisierung und Validität

Zur Darstellung des EQ-VAS wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen zum Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt (Details siehe Tabelle 4-97). Unter Berücksichtigung dessen, dass in früheren Bewertungsverfahren bereits die Schwellenwerte 7 und 10 Punkte durch den G-BA herangezogen wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020c), wurden ebendiese auch vorliegend verwendet. In Ermangelung einer für das hier betrachtete Anwendungsgebiet validierten bzw. etablierten MCID wurde zudem – gemäß IQWiG-Methoden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020a) – das Responsekriterium 15 Punkte (15% der Skalenspannweite) berücksichtigt und die diesbezüglichen Ergebnisse als ergänzende Sensitivitätsanalyse dargestellt. Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine chronische und progrediente Erkrankung handelt, bei der häufig von einer Verschlechterung des Gesundheitszustands über die Zeit auszugehen ist, kann ein stabil bleibender Gesundheitszustand (d. h. eine Verschlechterung, die die jeweilige Responseschwelle noch nicht erreicht oder jegliche Verbesserung) für die betroffenen Patienten bereits einen Vorteil darstellen. Somit wurden die folgenden Responderanalysen für die EQ-VAS durchgeführt:

- „Verschlechterung um ≥7 Punkte“
- „Verbesserung um ≥7 Punkte“
- „Stabilität (Verschlechterung um <7 Punkte oder Verbesserung)“
- „Verschlechterung um ≥10 Punkte“
- „Verbesserung um ≥10 Punkte“
- „Stabilität (Verschlechterung um <10 Punkte oder Verbesserung)“
- Sensitivitätsanalysen
    - „Verschlechterung um ≥15 Punkte“
    - „Verbesserung um ≥15 Punkte“
    - „Stabilität (Verschlechterung um <15 Punkte oder Verbesserung)“

Die Subgruppenanalysen zum Responsekriterium 15 Punkte finden sich im separaten Anhang 4-G.

Konsistent zu den Auswertungen für den Endpunkt KCCQ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3) wurde für zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte der letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (LOCF). Gemäß G-BA Beschlusspraxis (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016d) wird hierdurch der Gesundheitszustand auch für verstorbene Patienten während des Lebens berücksichtigt. Dieses Ersetzungsverfahren wurde auch angewendet, wenn die Behandlung vor Woche 52 beendet wurde. Dabei bezieht sich der zuletzt verfügbare Wert auf eine Erhebung

nach Baseline, d. h. Patienten, für die lediglich ein Baseline-Wert vorliegt, fließen nicht in die Analyse ein.

Die Werte im Studienverlauf werden ergänzend mittels MMRM-Analyse dargestellt, wie für den Endpunkt KCCQ beschrieben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 herangezogen. Der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde zudem zu den Visiten zu Woche 100, 148 sowie zur Visite „Ende der Behandlung“ (EOT-Visite) erhoben. Aufgrund der ereignisgesteuerten Studiendauer konnten nicht alle Patienten bis zur Visite zu Woche 148 teilnehmen. Für Patienten, die über 52 Wochen hinaus beobachtet wurden, fanden weitere Erhebungen des EQ-VAS zu Woche 100 und 148 statt. Entsprechend konnten nur noch 31% der Patienten zu Woche 100 bzw. 1,4% der Patienten zu Woche 148 (gemessen anhand der Anzahl der zu Beginn randomisierten Patienten) an der Erhebung teilnehmen (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2). Insofern bildet der Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 die valideste Bewertungsgrundlage, welche mit einer hohen Anzahl an Patienten bei ausreichend langem Beobachtungszeitraum und hohen Rücklaufquoten die bestmögliche Aussagesicherheit der Ergebnisse bietet (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2).

In den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurde kein Endpunkt zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben.

4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Nebenwirkungen stellen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019), G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c) und Niederschrift G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) patientenrelevante Endpunkte dar. Dabei sind gemäß G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a) UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE und AESI darzustellen.

Operationalisierung und Validität

EMPEROR-Reduced

Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-103):

- Gesamtraten UE
  - UE
  - Schwere UE
  - SUE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten

- Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- AESI
- Spezifische UE
- Andere spezifische UE
- UE nach Intensität und SOC/PT

In der Studie EMPEROR-Reduced wurden alle UE verblindet erhoben und gemäß internationalem Standard unter Verwendung des etablierten MedDRA Version 23.0 kodiert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Gemäß ICH E2A wurde eine Bewertung vorgenommen, ob ein Ereignis schwerwiegend („serious“) bzw. hinsichtlich der Intensität schwer („severe“) war. Gemäß Studienprotokoll war ein UE als „severe“ definiert, wenn es als Ursache oder Auslöser für Unfähigkeit zu arbeiten oder alltäglichen Aktivitäten nachzugehen angesehen werden konnte.

Die Erhebung der UE gilt daher als valide.

SUGAR-DM-HF

Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-103):

- Gesamtraten UE
  - Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE
  - Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Weitere berichtete UE
- SUE nach SOC/PT

Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.

EMPA-TROPISM

Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-103):

- Gesamtraten UE
  - Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE
  - Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Weitere berichtete UE

Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie EMPEROR-Reduced wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Dabei wurden die Auswertungen entsprechend präspezifizierter Methoden durchgeführt. Abweichungen und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben. Die Beschreibung der statistischen Analysen der weiteren eingeschlossenen Studien (SUGAR-DM-HF, EMPA-TROPISM; siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) ist den jeweiligen Ergebnistabellen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) zu entnehmen.

4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden

Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde in den statistischen Analysen zur Wirksamkeit angewendet, indem alle randomisierten Patienten („Randomised Set“ (RS)) in die Auswertung eingingen (falls nicht anders angegeben), unabhängig davon, ob Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Darüber hinaus wurden alle verfügbaren Daten bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums (einschließlich "Off-treatment"-Daten während ungeplanter Behandlungsunterbrechungen und nach vorzeitigem Behandlungsabbruch) in den Analysen verwendet.

Die Analysen der UE beruhten auf dem „Treated Set“ (TS), also allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Überlebenszeitanalysen (Time-to-event)

Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells durchgeführt (unter der Annahme proportionaler Hazards). In diesem Modell wurden die Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter (stetig), Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (stetig) berücksichtigt. Zur Veranschaulichung wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Grundsätzlich erfolgte die Zensierung zum letztmöglichen Datum, zu dem das infrage kommende Ereignis beim Patienten bekanntermaßen noch nicht eingetreten war (beziehungsweise keine Ereignisse der Komponenten eines kombinierten Endpunktes) unabhängig von der Einnahme der Studienmedikation.

Für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität und spezifische Mortalität (kombinierter Endpunkt oder individuelle Komponente), wurden Patienten ohne das betreffende Ereignis am

individuellen Datum des Studienendes zensiert. Dies war der jeweils späteste Zeitpunkt aus den folgenden:

- Das letzte Datum, zu dem der Patient bezüglich aller nicht-tödlichen Ereignisse gemäß elektronischem Case Report Form (CRF) nachverfolgt werden konnte
- Letzter Beginn eines UE oder Todesdatum
- Datum des Beginns eines adjudizierten Ereignisses
- EOT
- Datum der letzten Visite (NYHA-Klasse, EQ-5D, KCCQ, Schwangerschaftstest, Vitalparameter, EKG oder laut Zentrallabor)

Für die Gesamtmortalität wurden die Patienten ohne Ereignis zensiert zum spätesten der folgenden Zeitpunkte:

- individuelles Studienende wie in der obigen Definition aber ohne Einschränkungen für Patienten mit zurückgezogenem Einverständnis oder Fehlen von Daten aus der Follow-up Phase
- das letzte bekannte Datum gemäß des CRF-Vitalstatus, zu dem der Patient am Leben war

Für Endpunkte spezifischer Mortalität, z. B. kardiovaskulärer Tod, wurden dieselben Zensierungsregeln angewendet wie für die Gesamtmortalität, wobei das Datum des Todes jeglicher Art berücksichtigt wurde, also nicht nur die im spezifischen Endpunkt benannte.

Joint Frailty Modell

Die Zeit bis zur ersten oder wiederkehrenden Hospitalisierung (aufgrund einer Herzinsuffizienz) wurde mit einem Joint Frailty Modell (Rogers et al., 2016) ausgewertet. Diese Methode modelliert ‚wiederkehrende Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz‘ und das Ereignis ‚kardiovaskulärer Tod’ in einem gemeinsamen statistischen Modell und berücksichtigt so die mögliche Assoziation zwischen den beiden Ereignissen.

Ein solches Modell erlaubt eine simultane Schätzung des Behandlungseffekts beider Ereignisse unter der Annahme, dass die beiden Ereignisse unabhängig voneinander sind bei einem gebegeben individuenspezifischen unbeobachteten Zufallseffekts ‚Frailty‘(‚Anfälligkeit‘) (ω). In das Modell werden die gleichen Faktoren eingeschlossen wie in der Time-to-event Analyse für die erste Hospitalisierung.

Die Analyse liefert zwei Hazard Ratios (HR): Das HR bezüglich des Behandlungseffekts auf die Rate der wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und das HR für den kardiovaskulären Tod.

Der Parameter α (als Exponent von ω) gibt den Zusammenhang zwischen den wiederkehrenden Hospitalisierungen und der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod an.

Ist $\alpha<0$, dann bedeutet ein größeres ω, dass das Risiko für eine weitere Hospitalisierung größer ist und das Risiko für kardiovaskulären Tod kleiner (negative Korrelation zwischen wiederkehrender Hospitalisierung und kardiovaskulärem Tod).

Ist $\alpha>0$, dann bedeutet ein größeres ω, dass das Risiko für eine weitere Hospitalisierung größer ist und auch das Risiko für kardiovaskulären Tod größer ist (positive Korrelation zwischen wiederkehrender Hospitalisierung und kardiovaskulärem Tod).

Ist $\alpha=1$, dann ist die Auswirkung von ω auf beide Ereignisse gleich.

Ist $\alpha=0$, dann sind die beiden Ereignisse unabhängig voneinander und können getrennt ausgewertet werden.

Die Zeit bis zur ersten oder wiederkehrenden Hospitalisierung, unabhängig von der Ursache, wird in einem analogen Frailty Modell ausgewertet, in welchem die Assoziation zwischen dem Ereignis „wiederkehrende Hospitalisierung, unabhängig von der Ursache“ und dem Ereignis „Tod“ unabhängig von der Ursache‘ berücksichtigt wird.

Modell für die eGFR Veränderung

Die Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Neigung (slope) der eGFR-Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mittels Random Intercept- und Random Slope-Modell (Restricted Maximum Likelihood [REML]-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte unter Behandlung (Treated set) ausgewertet. Das Modell schließt die Faktoren Behandlung, Geschlecht, Region, LEFV zu Studienbeginn, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Zeit sowie die Interaktionsterme eGFR-Ausgangswert*Zeit und Behandlung*Zeit ein.

Analysen stetiger Variablen mit wiederholten Messungen

Die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels eines MMRM unter Berücksichtigung aller Werte zu den geplanten Visiten 12, 32 und 52 Wochen berechnet. Das MMRM enthielt die stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie die fixen Effekte Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, LVEF zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren.

Für verstorbene Patienten wurden nur beobachtete Werte berücksichtigt, d. h. es erfolgte keine Imputation nach dem Versterben.

Analyse von Ereignisdaten (Nebenwirkungen als binäre Endpunkte)

Zum Vergleich der Behandlungen wurden nur Nebenwirkungen berücksichtigt, die im Zeitraum nach Verabreichung der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt 7 Tage nach der letzten Dosis

(„treatment emergent“) beobachtet wurden, da spätere Ereignisse als nicht unmittelbar ursächlich zur Behandlung angesehen werden.

Die Häufigkeiten des Eintretens von Nebenwirkungen wurden absolut und prozentual pro Behandlung dargestellt. Der globale Vergleich der Behandlung von Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo erfolgte für die vorliegende Nutzenbewertung mithilfe verschiedener Methoden. Es wurden der p-Wert eines χ^2-Tests, Punktschätzer und 95% Konfidenzintervall (KI) für das relative Risiko (risk ratio) und die Odds Ratio, berechnet nach der Methode von Cochran-Mantel-Haenszel angegeben. Für die Risikodifferenz wurden asymptotische KI nach Wald berechnet. Im Falle von Nullzellen in der Kontingenztafel wurde eine Stetigkeitskorrektur von 0,5 angewendet. Zum globalen Vergleich der Behandlungen wurde primär das relative Risiko herangezogen, in dem Sinne, dass ein auf dem 5% Niveau signifikanter Unterschied gefunden wurde, wenn das zugehörige 95%-KI die 1 nicht enthielt. Falls bei fehlenden Häufigkeiten kein relatives Risiko berechnet werden konnte, wurde die Risikodifferenz betrachtet mit dem entsprechenden Kriterium mit der 0. Der Test auf Homogenität der Subgruppenkategorien basiert auf Odds Ratios (siehe Abschnitt zu Subgruppen).

Responder-Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Relative Risiko für Response hinsichtlich verschiedener Responder-Kriterien zum Zeitpunkt 52 Wochen mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. Die KI wurden nach Wald berechnet.

Das entsprechende Odds Ratio wurde mittels logistischer Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. Die KI wurden nach Wald berechnet.

Fehlende Werte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung mithilfe der LOCF-Methode ersetzt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2, 4.2.5.2.2.3).

4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen

Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, da sonst die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020a). Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung einer stetigen Kovariate darstellt, wird diese Kovariate nicht im Subgruppenmodell berücksichtigt. Für die Analyse der Subgruppe OECD wird die Kovariate Region durch OECD ersetzt. Hinsichtlich der UE gemäß PT und SOC werden

Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Time-to-event Analysen

Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den gleichen Kovariaten wie im Modell für die Gesamtpopulation, dem Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im obigen Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung.

Joint Frailty Modell

Frailty Modell mit den gleichen Faktoren wie im Modell für die Gesamtpopulation, dem Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im obigen Modell als Faktor enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung.

Modell für die eGFR-Veränderung

Random Intercept- und Random Slope-Modell wie im Modell für die Gesamtpopulation, dem Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im obigen Modell als Faktor enthalten) und den Interaktionen aus Subgruppenmerkmal*Behandlung und Subgruppenmerkmal*Behandlung*Zeit.

Analysen stetiger Variablen mit wiederholten Messungen

Für MMRM-bezogene Subgruppenanalysen wird der Term Visite*Behandlung im Modell für die Gesamtpopulation durch den Interaktionsterm Visite*Behandlung*Subgruppenmerkmal ersetzt.

Analyse von Ereignisdaten (Nebenwirkungen als binäre Endpunkte)

Für fast alle Arten von UE wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen durchgeführt, außer für die auf der Basis von SOC und PT beobachteten. Dort wurden Subgruppen nur analysiert, wenn der globale Vergleich der Behandlungen einen signifikanten Unterschied zeigte. Die Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal und der Behandlung wurde mittels Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios ausgewertet. Kategorien einer Subgruppe wurden als heterogen angesehen, wenn der Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios signifikant auf dem 5%-Niveau war.

Responder-Analysen

Für das Relative Risiko wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal berechnet.

Zur Berechnung des Odds Ratios wurden Subgruppenanalysen mittels logistischer Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung,

Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal durchgeführt.

Fehlende Werte wurden mithilfe der LOCF-Methode ersetzt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2, 4.2.5.2.2.3)

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[8] 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[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[8] 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.
[9] 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 8] 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 ≥ 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.

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden insgesamt drei Studien eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), die die Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) erfüllen. Allerdings unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien bzw. ihrer jeweiligen Patientenpopulationen, hinsichtlich relevanter Prognosefaktoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) wie Ejektionsfraktion, NT-proBNP-Wert, Nierenfunktion und Begleiterkrankungen sowie Umsetzung der zVT (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Auch sind sie sehr heterogen bezüglich der jeweiligen primären Fragestellung (langfristige Auswirkungen einer Empagliflozin-Therapie auf patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte (EMPEROR-Reduced) vs. Erhebung von mechanistischen Parametern zur Herzphysiologie wie linksventrikuläres endsystolisches Volumen (SUGAR-DM-HF/EMPA-TROPISM)) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher wird die Zusammenfassung der drei eingeschlossenen Studien in einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet und entsprechend nicht 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.

[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 EMPEROR-Reduced durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Gemäß Analyseplan der Studie EMPEROR-Reduced wurde im Studienbericht sowohl für den primären Endpunkt (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder HHF) als auch für einen der zentralen sekundären Endpunkte (erste und wiederholte HHF) eine Reihe von Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Diese Analysen waren explorativ und umfassten bspw. Veränderungen am statistischen Modell (bezüglich der Kovariaten), Einschränkung auf das TS, die Berücksichtigung Prüfarzt-dokumentierter statt adjudizierter Ereignisse, oder alternative Beobachtungszeiträume. Alle Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit den zugehörigen Hauptanalysen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a), was die Robustheit der Ergebnisse dieser Endpunkte bestätigt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-VAS“

In Ermangelung einer für das hier betrachtete Anwendungsgebiet validierten bzw. etablierten MCID für den EQ-VAS wurde für die Responderanalysen - gemäß IQWiG-Methoden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020a) - das Responsekriterium 15 Punkte (15% der Skalenspannweite) berücksichtigt und die diesbezüglichen Ergebnisse als ergänzende Sensitivitätsanalyse dargestellt. Die Ergebnisse sowohl der Hauptanalyse (Responsekriterien 7 und 10 Punkte) als auch der Sensitivitätsanalyse (15 Punkte) des EQ-VAS sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 dargestellt

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 4.3.1.3.1.1).

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.

Durchgeführte Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie EMPEROR-Reduced (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden (bspw. Sensitivitätsanalysen).

Bei den ebenfalls eingeschlossenen Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM handelt es sich um Studien Dritter, bei denen Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese beiden Studien nicht vor.

Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden in der Studie EMPEROR-Reduced prädefinierten Subgruppenmerkmale bzw. Kovariaten heranzogen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b):

- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Alter (Jahre): <65 Jahre vs. ≥65 Jahre
- Region: Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere
- NYHA-Stadium zu Studienbeginn: II vs. III/IV

- Diabetesstatus zu Studienbeginn: Diabetes vs. kein Diabetes
- BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30
- eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): <60 vs. ≥60
- HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten): nein vs. ja
- Ätiologie der Herzinsuffizienz: ischämisch vs. Nicht-ischämisch
- Therapie mit MRA zu Studienbeginn: nein vs. ja
- Therapie mit Angiotensin Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNi) zu Studienbeginn: nein vs. ja
- Physiologie der Herzinsuffizienz: LVEF≤30% und NTproBNP <Median[11] vs. LVEF≤30% und NTproBNP≥Median[11] vs. LVEF>30%

  Zur weiteren Charakterisierung der Physiologie der Herzinsuffizienz wurden darüber hinaus folgende weitere Subgruppen gebildet, wobei die Einteilung der LVEF (≤30% vs. >30 bis ≤35% vs. >35%) als präspezifizierte Kovariate in der primären Analyse verwendet wurde:

  - LVEF zu Studienbeginn: ≤30% vs. >30 bis ≤35% vs. >35%
  - NTproBNP zu Studienbeginn: <Median vs. ≥Median

Aufgrund der Korrelation zwischen dem prädefinierten Subgruppenmerkmal „Abstammung“ (Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere einschließlich gemischt) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) und dem vorliegend ausgewerteten Subgruppenmerkmal „Region“ wird zugunsten des Subgruppenmerkmals „Region“ auf die Darstellung des Merkmals „Abstammung“ verzichtet. Um der in der G-BA Beratung geäußerten Empfehlung einer Auswertung einer „dem deutschen Versorgungskontext ähnlichen/vergleichbaren Region“ umfassend Rechnung zu tragen, wird zusätzlich der OECD-Mitgliedsstatus als Subgruppenmerkmal herangezogen. Auch im Rahmen von vergangenen Nutzenbewertungen wurde diese Subgruppe im Sinne einer „etablierten Gruppendefinition“ berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020b). OECD-Mitgliedsstaaten weisen ein hohes Pro-Kopf Einkommen auf und verfügen über ein leistungsstarkes Gesundheitssystem (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020a). Deshalb kann von

[11] Es wurden zwei verschiedene Mediane für die Subgruppeneinteilung verwendet:
1. NTproBNP Median für Patienten mit Baseline-Status für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus EKG
2. NTproBNP Median für Patienten ohne verfügbaren Baseline-Status für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus EKG

einer Übertragbarkeit der OECD-Länder auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Folglich wird zusätzlich folgende Subgruppe betrachtet:

- OECD-Mitgliedsstaat: nein vs. ja

Begründung für die Wahl von Trennpunkten quantitativer Merkmale

Alter (Jahre): <65 Jahre vs. ≥65 Jahre

Der Trennpunkt 65 Jahre basiert auf den Angaben der ICH-Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien (European Medicines Agency, 1994).

BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30

Der Trennpunkt 30 kg/m² orientiert sich an der BMI-Klassifikation der WHO (World Health Organization, 2021), laut derer ab einem BMI von ≥30 kg/m² eine Adipositas beginnt.

eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): <60 vs. ≥60

Der Trennpunkt 60 ml/min/1,73 m² basiert auf der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz der KDIGO, wonach bei einer eGFR <60 ml/min/m² mindestens eine moderate Niereninsuffizienz des Stadiums 3a vorliegt (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group (KDIGO), 2020).

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von α=5% von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt mindestens eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Diese der Methodik des Testens immanenten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer größeren Anzahl von Fix-positiven Signalen, wird im vorliegenden Dossier dadurch begegnet, dass neben der Betrachtung der Einzeltests primär eine inhaltliche Bewertung anhand

- der Konsistenz aufgetretener Signale über einzelne Endpunkte hinweg

sowie

- der jeweiligen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppenkategorien

vorgenommen wird. Für identifizierte mögliche Effektmodifikationen wird als weiterer Gesichtspunkt das Vorhandensein einer medizinischen oder biologischen Rationaler herangezogen.

Ein p-Wert <0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte erachtet. In diesem Fall wurden die Ergebnisse separat für die Subgruppen präsentiert. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Beleg auf

eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor identifiziert wurde, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

Zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

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 Analysemethode darstellen[12]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[13] 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)[14] und Rücker (2012)[15] 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[16].

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).

[12] 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.
[13] 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.
[14] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[15] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[17, 18, 19]

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.*
- *Genaue 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da bereits direkt vergleichende Evidenz zu Empagliflozin vs. zVT vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

[17] 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.
[18] 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
[19] 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.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
1245.121 (EMPEROR -Reduced)	ja	ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder HHF) geplant war.	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.168 (EMPERIAL - Reduced)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.167 (EMPERIAL -Preserved)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.124 (EFFORT 1)	nein	nein[a]	laufend	12 Monate	• Empagliflozin 25 mg • Placebo
1245.126	nein	nein[a]	abgebrochen[b]	4 Monate	• Empagliflozin 25 mg • Placebo
1245.129 (EMBRACE -HF)	nein	nein[a]	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.134 (EmDia)	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo

1245.154 (ERA-HF)	nein	nein[a]	abgebrochen[c]	2x2 Monate 2 Wochen Wash-Out vor Cross-over	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.158	nein	nein[a]	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.141 (EMPA)	nein	nein[a]	abgeschlossen	14 Tage gefolgt von einer 2-wöchigen Auswaschphase und einer 14 tägigen Behandlung mit der alternativen Therapie	• Empagliflozin 10 mg (nach Auswasch-phase: Placebo) • Placebo (nach Auswasch-phase: Empagliflozin 10 mg)
1245.148 (EMPA-VISION)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.130 (EMBLEM)	nein	nein[a]	abgeschlossen	24 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.224	nein	nein[a]	laufend	24 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo • Metformin (Zieldosis 2x 1000 mg/Tag, Titration der Studienmedikation, 2x500mg/Tag für die ersten 2 Wochen)
1245.133 (SUGAR-DM-HF)	nein	nein[a]	abgeschlossen	40 Wochen (Beobachtungsdauer)	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.179 (EMPA-TROPISM)	nein	nein[a]	abgeschlossen	6 Monate	• Empagliflozin 10 mg • Placebo

a: ausschließlich finanzielle Beteiligung
b: es konnten nicht ausreichend Patienten rekrutiert werden
c: abgebrochen, bevor der erste Patient eingeschlossen wurde

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-3 entsprechen dem Stand vom 01.06.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1245.168 (EMPERIAL reduced)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.167 (EMPERIAL preserved)	A1, nicht im Anwendungsgebiet, A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.124 (EFFORT 1)	A2, Intervention nicht erfüllt
1245.126	A2, Intervention nicht erfüllt
1245.129 (EMBRACE-HF)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.134 (EmDia)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.154	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.158	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.141 (EMPA)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.148 (EMPA-VISION)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.224	A7, keine Daten vorhanden
1245.130 (EMBLEM)	A1/A7 (keine Daten für Patienten mit HFrEF verfügbar)

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.

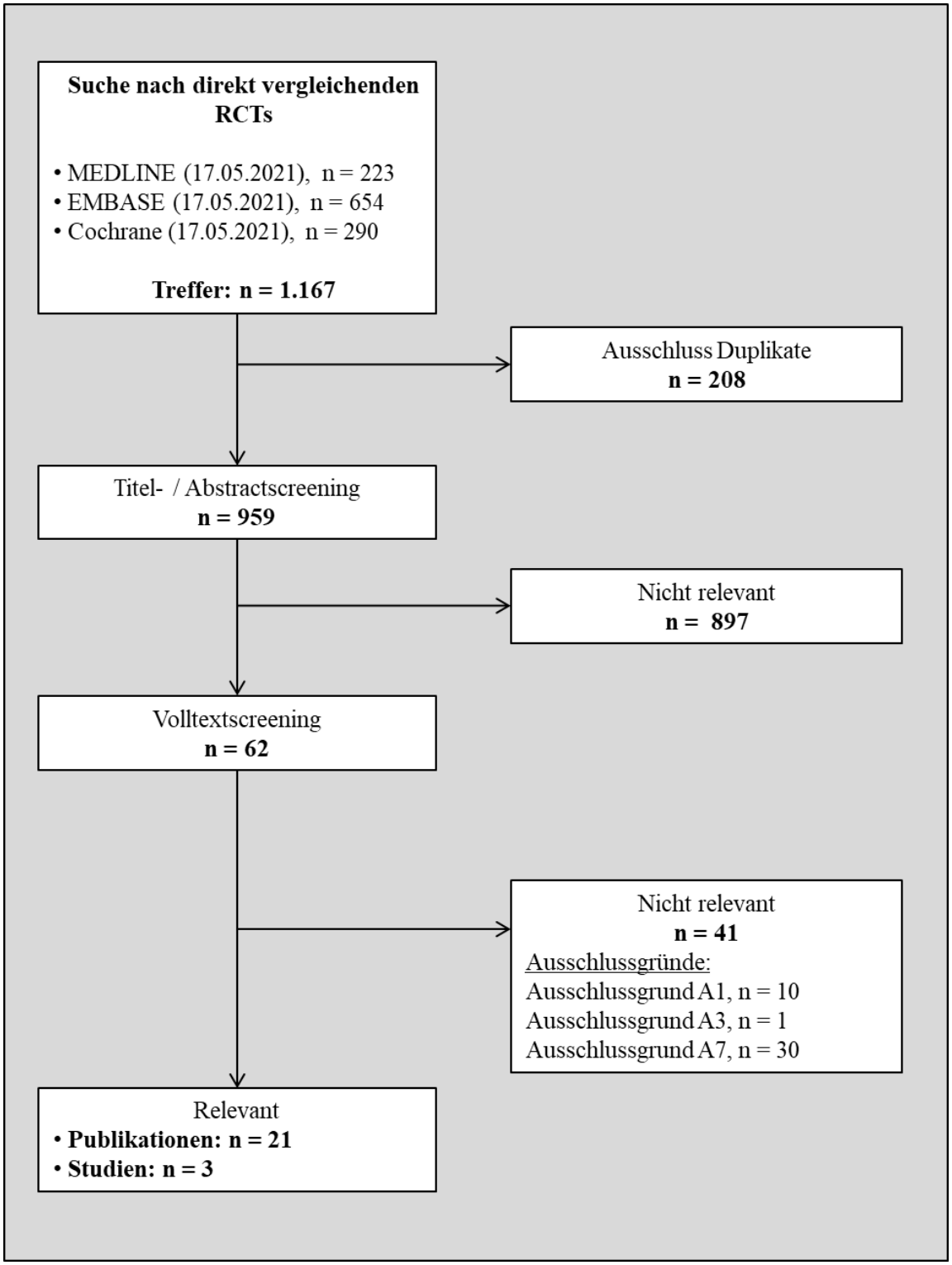


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hinweis: Die nicht funktionierenden Links der in der bibliografischen Literaturrecherche gefundenen Treffer des Registers ICTRP WHO wurden umbenannt („http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=“ → „http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=“)

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 4-3) 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 4-5: 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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
EMPEROR-Reduced	NCT03057977 (Clinicaltrials.gov, 2021d; Clinicaltrials.gov, 2021c)	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2016-002280-34 (EU Clinical Trials Register, 2020b)			
	ICTRP WHO (ICTRP WHO, 2020c; ICTRP WHO, 2021)			
SUGAR-DM-HF	NCT03485092 (Clinicaltrials.gov, 2020)	ja	Ja	abgeschlossen
	EudraCT 2016-003719-37 (EU Clinical Trials Register, 2020a)			
	ICTRP WHO (ICTRP WHO, 2020b; ICTRP WHO, 2020a)			
EMPA-TROPISM	NCT03485222 (Clinicaltrials.gov, 2021b; Clinicaltrials.gov, 2021a)	ja	ja	abgeschlossen
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 4-5 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.

Die Informationen der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 17.05.2021.

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 4-3) 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**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)**
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Die Informationen der Tabelle 4-6 entsprechen dem Stand vom 01.07.2021.

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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d,g] (ja/nein [Zitat])**
EMPEROR-Reduced	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)	ja (Clinicaltrials.gov, 2021d; Clinicaltrials.gov, 2021c); (EU Clinical Trials Register, 2020b); (ICTRP WHO, 2020c; ICTRP WHO, 2021)	ja (Euctr, 2016; Ctri, 2017; Euctr, 2018b; Packer et al., 2019; Packer et al., 2020; Zannad et al., 2020b; Anker et al., 2021; Butler et al., 2021; Clinicaltrials.gov, 2021d; Ferreira et al., 2021; Packer et al., 2021a; Packer et al., 2021b; Packer et al., 2021c)
SUGAR-DM-HF	nein	ja[e]	ja	nein; Protokoll: (NHS Greater Glasgow & Clyde und University of Glasgow 2020)	ja (Clinicaltrials.gov, 2020); (EU Clinical Trials Register, 2020a); (ICTRP WHO, 2020b; ICTRP WHO, 2020a)	ja[f] (EUCTR, 2018a; Clinicaltrials.gov, 2020; Lee et al., 2021b; Lee et al., 2021a)
EMPA-TROPISM	nein	ja[e]	ja	ja; Studienberichte: (Badimon, 2020; Badimon, 2021); Protokoll:	ja (Clinicaltrials.gov, 2021b; Clinicaltri	ja[h] (Santos-Gallego et al., 2019; Santos-Gallego et al., 2020a; Santos-Gallego et al., 2020b;

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d,g] (ja/nein [Zitat])**
				(Badimon, 2017)	als.gov, 2021a)	Clinicaltrials.gov, 2021a; Santos-Gallego et al., 2021a; Santos-Gallego et al., 2021b)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: ausschließlich finanzielle Beteiligung
f: Supplemental material ergänzend angegeben (Lee et al., 2021a)
g: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.
h: Supplemental Tables 1 und 2 ergänzend angegeben (Santos-Gallego et al., 2021b)

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.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
EMPEROR -Reduced	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA II-IV), chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF≤40%) (HFrEF).	3.730 randomisierte Patienten: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie[a] (N=1.863) Placebo + optimierte Standardtherapie [a] (N=1.867)	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder HHF) geplant war. Screening 1-4 Wochen Behandlung und Follow-Up Die geplante Behandlungsdauer betrug 20-38 Monate. Die Follow-Up Visite wurde 30 Tage nach der Visite zu Studienende durchgeführt. Alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an Ereignissen des primären Endpunktes in der Studie.	Multinationale Studie mit 520 Zentren in den folgenden 20 Ländern: Europa Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien Lateinamerika Brasilien, Argentinien, Mexiko Nordamerika USA, Kanada Asien Japan, China, Korea Andere Indien, Australien Die Studie wurde vom 06.04.2017 bis zum 28.05.2020 durchgeführt.	Primärer Endpunkt • kardiovaskulärer Tod oder HHF (konfirmatorischer Endpunkt) Sekundäre Endpunkte • HHF, inkl. wiederholte HHF • Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline Weitere patientenrelevante Endpunkte • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod • MACE-3 • Myokardinfarkt • Schlaganfall • TIA • Vorhofflimmern • Hospitalisierung jeglicher Ursache • Renale Morbidität

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Entwicklung eines Diabetes mellitus • EQ-VAS • KCCQ Sicherheit und Nebenwirkungen
SUGAR-DM-HF	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit chronischer symptomatischer (NYHA II-IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF ≤40%) und Typ-2-Diabetes mellitus (oder Prädiabetes)	105 randomisierte Patienten: Empagliflozin + Standardtherapie[a] (N=52) Placebo + Standardtherapie[a] (N=53)	Screening 1-12 Wochen Behandlung und Follow-up Die geplante Behandlungsdauer betrug 36 Wochen, die gesamte Beobachtungsdauer betrug 40 Wochen. Es waren keine Zwischenanalysen geplant.	Die Studie wurde in 15 Zentren in Schottland (UK) vom 16.03.2018 bis zum 28.03.2020 durchgeführt. Der Zeitraum der Randomisierung war zwischen April 2018 und August 2019. Die Nach-beobachtung der Patienten war im Mai 2020 abgeschlossen.	Koprimäre Endpunkte • LVESVI, gemessen mittels Herz-MRT • LV GLS, gemessen mittel Herz-MRT Weitere patientenrelevante Endpunkte • TSS des KCCQ • Sechs-Minuten-Gehstrecke Sicherheit und Nebenwirkungen
EMPA-TROPISM	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA II-III) Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion	84 randomisierte Patienten Empagliflozin + Standardtherapie[a] (N=42) Placebo + Standardtherapie[a] (N=42)	Screening 1-30 Tage Behandlung und Follow-up Die geplante Behandlungsdauer	Die Studie wurde in einem Zentrum in den USA von 21.05.2018 bis zum 13.02.2020 durchgeführt.	Koprimäre Endpunkte • LVESV • LVEDV Sekundärer Endpunkt • Sechs-Minuten-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		(LVEF≤50%) ohne Diabetes		betrug 6 Monate. Es waren keine Zwischenanalysen geplant		Gehstrecke • KCCQ Sicherheit und Nebenwirkungen
a: weitere Angaben zur Standardtherapie siehe Studienbeschreibung im Anschluss an die folgenden Tabellen. EQ-VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESVI: linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV GLS: Globaler longitudinaler Strain; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; MACE: Major Adverse Cardiac Event; NYHA: New York Heart Association; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TSS: Total Symptom Score						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Empagliflozin + SoC**	**Placebo + SoC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Standardtherapie Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Die antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell, nach klinischer Indikation, von dem Arzt, welcher den Diabetes behandelt, angepasst werden. Einschränkungen Die Einnahme jeglicher SGLT-2 Inhibitoren oder SGLT-1/2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig. Ausgenommen hiervon war der 30-Tage-Zeitraum zwischen der Visite zum EOT und der Follow-Up-Visite bei Studienende.
SUGAR-DM-HF	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo 1x qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Standardtherapie Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz konnten im gesamten Studienverlauf nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen angepasst bzw. neu initiiert werden. Außerdem sollten Arzneimittel zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Hypertonie) gemäß lokalen Leitlinien zum Einsatz kommen. Zusätzlich zur Prüf- bzw. Vergleichsintervention konnten alle Patienten ihre bereits vor Studienbeginn erhaltene antidiabetische Therapie fortsetzen. Mit Ausnahme von Insulin sollte diese in den ersten 12 Wochen der Studie nicht verändert werden. Nach 12 Wochen waren unabhängig von diesen Vorgaben Anpassungen der antidiabetischen Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes möglich, um die

			bestmögliche Therapie für den Patienten zu erreichen. Einschränkungen Die Einnahme jeglicher SGLT-2 Inhibitoren oder SGLT-1/2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig.
EMPA-TROPISM	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Placebo qd per os zusätzlich zu einer Standardtherapie	Standardtherapie Zusätzlich zur Prüf- bzw. Vergleichsintervention erhielten alle Patienten eine optimierte Herzinsuffizienztherapie.
SGLT: Sodium dependent glucose transporter			

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation EMPEROR-Reduced

Studiendesign

Die Studie EMPEROR-Reduced war eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel der Studie war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer leiliniengerechten optimierten Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Frauen und Männer im Alter von ≥18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz in den NYHA (New York Heart Association) Klassen II-IV mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF≤40%), vorab definierten erhöhten NT-proBNP-Werten und einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zum Zeitpunkt des Screenings ≥20 ml/min/1,73 m² waren zur Teilnahme an der Studie geeignet.

Die Patienten mussten mit einer optimalen Dosis einer medikamentösen Therapie bzw. mit einer optimalen invasiven Therapie wie z. B. einer CRT oder einem ICD für ihre Herzinsuffizienz gemäß lokaler und internationaler Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen eingestellt sein. Unter anderem waren Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese, mit einer eGFR<20 ml/min/1,73 m² oder aktueller bzw. früherer Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1/-2-Inhibitors nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

Die Studie begann mit einer ein- bis vierwöchigen Screeningphase. Patienten, welche ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilten und gemäß den geforderten Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie geeignet waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Empagliflozin + SoC- bzw. Placebo + SoC-Arm randomisiert. Bei der Randomisierung wurden die Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert:

- Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)
- Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes)
- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich eine Tablette Empagliflozin (10 mg) oder eine identisch aussehende Tablette Placebo. Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder HHF) in der Studie. Sobald die erforderliche Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts (=841) erreicht wurde, wurden alle Patienten gebeten, ihre Visite zu Behandlungsende sowie die Follow-Up Visite 30 Tage nach der Visite zum Behandlungsende durchzuführen.

Das Design der Studie ist in Abbildung 3 dargestellt.

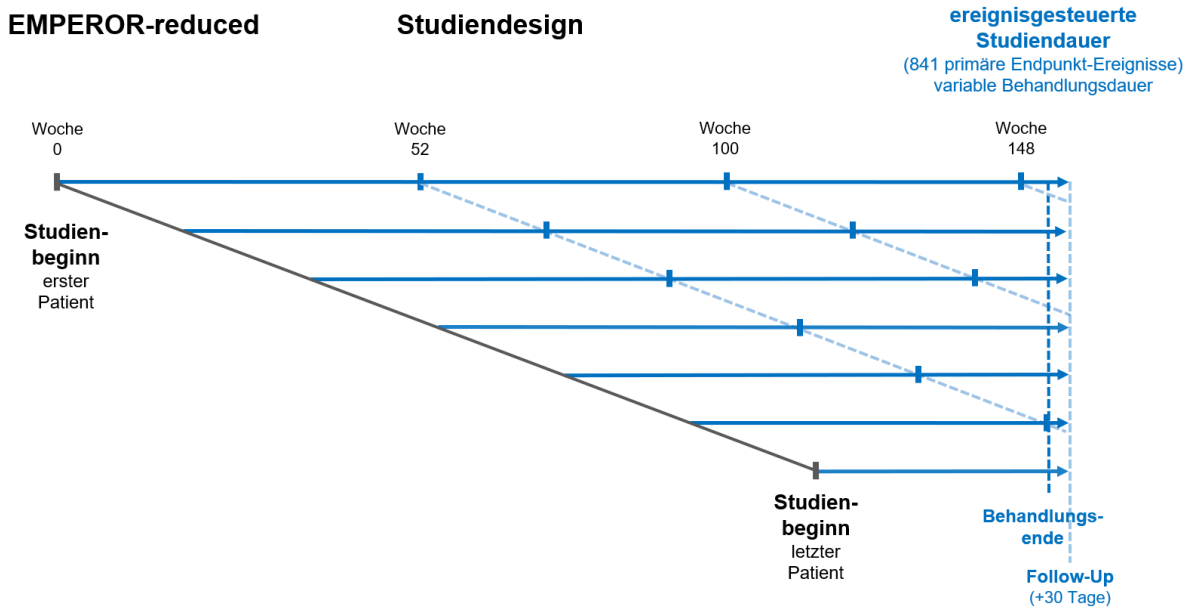


Abbildung 3: Design der Studie EMPEROR-Reduced

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder HHF. Die beiden zentralen, ebenfalls konfirmatorisch getesteten sekundären Endpunkte waren HHF (erstmalig und wiederholt) und Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline.

Studienpopulation

Demographische und Baseline Charakteristika

In den nachfolgenden Tabellen finden sich demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation der Studie EMPEROR-Reduced.

Tabelle 4-10: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMPEROR-Reduced **Demographische Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
Geschlecht, N (%)		
Männlich	1.411 (75,6)	1.426 (76,5)
Weiblich	456 (24,4)	437 (23,5)
Abstammung, N (%)		
Weiß	1.304 (69,8)	1.325 (71,1)
Schwarz/Afroamerikanisch	134 (7,2)	123 (6,6)
Asiatisch	335 (17,9)	337 (18,1)

EMPEROR-Reduced Demographische Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin
Andere inkl. gemischt	63 (3,4)	51 (2,7)
Ethnie, N (%)		
Nicht-hispanisch/Latino	1.178 (63,1)	1.164 (62,5)
Hispanisch/Latino	613 (32,8)	616 (33,1)
Region, N (%)		
Nordamerika	213 (11,4)	212 (11,4)
Lateinamerika	645 (34,5)	641 (34,4)
Europa	677 (36,3)	676 (36,3)
Asien	245 (13,1)	248 (13,3)
Andere	87 (4,7)	86 (4,6)
OECD-Mitgliedsstaat, N (%)		
Nein	741 (39,7)	713 (38,3)
Ja	1.126 (60,3)	1.150 (61,7)
Alter [Jahre], N (%)		
Mittelwert (SD)	66,5 (11,2)	67,2 (10,8)
<65	740 (39,6)	675 (36,2)
<50	162 (8,7)	121 (6,5)
50 bis <65	578 (31,0)	554 (29,7)
≥65	1.127 (60,4)	1.188 (63,8)
65 bis <75	631 (33,8)	685 (36,8)
≥75	496 (26,6)	503 (27,0)
75 bis <85	455 (24,4)	445 (23,9)
≥85	41 (2,2)	58 (3,1)

N: Anzahl Patienten; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Cooperation and Development)

Tabelle 4-11: Baseline Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced Baseline Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
LVEF [%], N (%)		
Mittelwert (SD)	27,2 (6,1)	27,7 (6,0)
<20%	185 (9,9)	136 (7,3)

EMPEROR-Reduced **Baseline Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
20 bis 30%	1.207 (64,6)	1.201 (64,5)
>30 bis 35%	361 (19,3)	398 (21,4)
>35%	114 (6,1)	128 (6,9)
NT-proBNP [pg/ml)		
Alle Patienten, Median (Q1, Q3)	1.926 (1.153, 3.525)	1.887 (1.077, 3.429)
Patienten ohne Vorhofflimmern oder –flattern gemäß EKG zu Studienbeginn	1.436	1.493
Median (Q1, Q3)	1.719 (1.016, 3.155)	1.662 (973, 3.214)
Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern gemäß EKG zu Studienbeginn	424	360
Median (Q1, Q3)	2.524 (1.659, 4.450)	2.556 (1.769, 4.422)
Blutdruck [mmHG]		
Systolisch, Mittelwert (SD)	121,4 (15,4)	122,6 (15,9)
Diastolisch, Mittelwert (SD)	73,7 (10,6)	74,0 (11,0)
Systolisch <140 und diastolisch <90, N (%)	1.539 (82,4)	1.469 (78,9)
Systolisch ≥140 oder diastolisch ≥90, N (%)	328 (17,6)	394 (21,1)
Puls [Schläge/Minute]		
Mittelwert (SD)	71,5 (11,8)	71,0 (11,7)
BMI [kg/m²], N (%)		
BMI, Mittelwert (SD)	27,78 (5,33)	27,97 (5,45)
<30	1.300 (69,6)	1.263 (67,8)
≥30	567 (30,4)	600 (32,2)
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m³], N (%)		
Mittelwert (SD)	62,2 (21,5)	61,8 (21,7)
≥60	960 (51,4)	969 (52,0)
≥90	220 (11,8)	229 (12,3)
60 bis <90	740 (39,6)	740 (39,7)
<60	906 (48,5)	893 (47,9)
45 bis <60	467 (25,0)	433 (23,2)
30 bis <45	349 (18,7)	345 (18,5)
20 bis <30	89 (4,8)	109 (5,9)
<20	1 (0,1)	6 (0,3)
Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient [mg/g], N (%)		
Normal (<30)	1.040 (55,7)	1.038 (55,7)

EMPEROR-Reduced **Baseline Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Mikroalbuminurie (30 bis ≤300)	628 (33,6)	608 (32,6)
Makroalbuminurie (>300)	189 (10,1)	207 (11,1)
Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern in der Anamnese[a], N (%)	738 (39,5)	703 (37,7)
Gemäß Anamnese durch den Prüfarzt		
Vorhofflimmern	695 (37,2)	659 (35,4)
Vorhofflattern	116 (6,2)	135 (7,2)
EKG zu Studienbeginn	424 (22,7)	360 (19,3)
Vorhofflattern	30 (1,6)	25 (1,3)
Vorhofflimmern	396 (21,2)	337 (18,1)
Patienten mit Vorhofflimmern in der Anamnese[a]	705 (37,8)	664 (35,6)
Diabetesstatus		
Ohne Diabetes	938 (50,2)	936 (50,2)
Ohne Diabetes oder Prädiabetes	302 (16,2)	304 (16,3)
Mit Prädiabetes[b]	636 (34,1)	632 (33,9)
Mit Diabetes	929 (49,8)	927 (49,8)
Typ-2-Diabetes mellitus[c]	929 (49,8)	927 (49,8)
gemäß Anamnese durch den Prüfarzt	799 (42,8)	787 (42,2)
Zuvor nicht diagnostizierter Diabetes	129 (6,9)	140 (7,5)
Fehlende Angaben zu oben genannten Kategorien, aber stratifiziert in der Gruppe „mit Diabetes“ gemäß IRT	1 (0,1)	0
Typ-1-Diabetes mellitus [d]	0	0
HbA_{1c} [%], Mittelwert (SD)	7,39 (1,59)	7,40 (1,55)

a: gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn

b: inklusive Patienten ohne Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%, oder Patienten im Stratum „Prädiabetes“ und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung <6,5% (sofern verfügbar), oder Patienten im Stratum „kein Diabetes“ gemäß IRT und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%.

c: Patienten ohne Typ-1-Diabetes mellitus und mit Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Diabetes (HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung ≥6,5%), oder (falls die zuvor genannten Informationen nicht vorliegen) Patienten im Stratum „Diabetes“ gemäß IRT.

d: Patienten mit Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt und dem Diabetestyp 1

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; IRT: Interactive Response Technology; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-12: Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
NYHA-Klasse zu Studienbeginn [%], N (%)		
I	0	0
II	1.401 (75,0)	1.399 (75,1)
III	455 (24,4)	455 (24,4)
IV	11 (0,6)	9 (0,5)
Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz [Jahre], N (%)		
Mittelwert (SD)	6,3 (6,5)	6,0 (6,1)
≤1	340 (18,2)	352 (18,9)
>1 bis 5	705 (37,8)	710 (38,1)
>5 bis 10	414 (22,2)	422 (22,7)
>10	408 (21,9)	379 (20,3)
Ätiologie der Herzinsuffizienz		
Ischämisch	946 (50,7)	983 (52,8)
Hypertensiv	220 (11,8)	233 (12,5)
Valvuläre Herzerkrankung	43 (2,3)	62 (3,3)
Diabetisch	27 (1,4)	20 (1,1)
Alkoholismus	21 (1,1)	20 (1,1)
Idiopathisch	331 (17,7)	306 (16,4)
Andere	279 (14,9)	239 (12,8)
NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Die Studienpopulation war hinsichtlich der oben aufgeführten demographischen und klinischen Charakteristika zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Begleitmedikation (SoC) zur optimierten Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome

Alle Patienten der Studie EMPEROR-Reduced erhielten zusätzlich zu Empagliflozin bzw. Placebo eine SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen kardiovaskulären Begleittherapie, gemäß lokalen bzw. internationalen Standard. Die diesbezügliche Umsetzung

wird in den nachfolgenden Tabellen anhand ausgewählter Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Studienverlauf beschrieben.

Tabelle 4-13: Herzinsuffizienz-Therapie, andere Antihypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu Studienbeginn und neu begonnen nach Studienbeginn – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced	**Zu Studienbeginn**		**Neu begonnen nach Studienbeginn[a]**	
Herzinsuffizienz-Therapie, andere Hypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
Herzinsuffizienz-Therapie	1.866 (99,9)	1.862 (99,9)	723 (38,7)	603 (32,4)
ACE-Hemmer/ARB/ARNi	1.652 (88,5)	1.641 (88,1)	289 (15,5)	232 (12,5)
ACE-Hemmer/ARB	1.286 (68,9)	1.314 (70,5)	174 (9,3)	123 (6,6)
ARNi	387 (20,7)	340 (18,3)	138 (7,4)	125 (6,7)
Betablocker	1.768 (94,7)	1.765 (94,7)	169 (9,1)	153 (8,2)
Diuretika	1.790 (95,9)	1.755 (94,2)	451 (24,2)	339 (18,2)
MRA	1.355 (72,6)	1.306 (70,1)	167 (8,9)	122 (6,5)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	1.588 (85,1)	1.562 (83,8)	248 (13,3)	191 (10,3)
Ivabradin	125 (6,7)	135 (7,2)	29 (1,6)	23 (1,2)
Herzglykoside	311 (16,7)	283 (15,2)	85 (4,6)	69 (3,7)
Nitrate	256 (13,7)	240 (12,9)	122 (6,5)	112 (6,0)
Hydralazin	65 (3,5)	61 (3,3)	37 (2,0)	36 (1,9)
Andere Antihypertensiva	131 (7,0)	151 (8,1)	69 (3,7)	58 (3,1)
Lipidsenker	1.302 (69,7)	1.311 (70,4)	164 (8,8)	173 (9,3)
Antithrombotika	1.528 (81,8)	1.538 (82,6)	374 (20,0)	358 (19,2)
Invasive Therapien vor Studienbeginn				
Defibrillator (ICD oder CRT-D)	593 (31,8)	578 (31,0)	58 (3,1)	52 (2,8)
CRT (CRT-D oder CRT-P)	222 (11,9)	220 (11,8)	30 (1,6)	39 (2,1)
Nicht-CRT Schrittmacher	62 (3,3)	52 (2,8)	5 (0,3)	9 (0,5)

a: Neu begonnene oder veränderte Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CRT-D: Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; CRT-P: CRT-Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten; N: Anzahl Patienten

Tabelle 4-14: Herzinsuffizienz-Therapie, andere Antihypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu jeglichem Zeitpunkt – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Herzinsuffizienz-Therapie, andere Hypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu jeglichem Zeitpunkt**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
Herzinsuffizienz-Therapie	1.867 (100,0)	1.862 (99,9)
ACE-Hemmer/ARB/ARNi	1.714 (91,8)	1.688 (90,6)
ACE-Hemmer/ARB	1.360 (72,8)	1.366 (73,3)
ARNi	518 (27,7)	461 (24,7)
Betablocker	1.803 (96,6)	1.794 (96,3)
Diuretika	1.823 (97,6)	1.793 (96,2)
MRA	1.477 (79,1)	1.396 (74,9)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	1.684 (90,2)	1.627 (87,3)
Ivabradin	154 (8,2)	156 (8,4)
Herzglykoside	388 (20,8)	348 (18,7)
Nitrate	354 (19,0)	334 (17,9)
Hydralazin	102 (5,5)	97 (5,2)
Andere Antihypertensiva	194 (10,4)	202 (10,8)
Lipidsenker	1.370 (73,4)	1.386 (74,4)
Antithrombotika	1.603 (85,9)	1.588 (85,2)

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CRT-D: Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; CRT-P: CRT-Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten; N: Anzahl Patienten

Tabelle 4-15: Antidiabetika im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced	**Zu Studienbeginn**		**Neu begonnen nach Studienbeginn**	
Antidiabetika	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
Antidiabetika	691 (37,0)	691 (37,1)	209 (11,2)	169 (9,1)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline	564 (30,2)	590 (31,7)	135 (7,2)	106 (5,7)
Insuline und -analoga	248 (13,3)	225 (12,1)	107 (5,7)	80 (4,3)

N: Anzahl Patienten

Tabelle 4-16: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (alle Patienten) – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)
Studienbeginn		
N (%)[a]	1.866 (99,9)	1.862 (99,9)
Mittelwert (SD)	6,56 (1,42)	6,55 (1,41)
Woche 12		
N (%)[a]	1.725 (92,4)	1.750 (93,9)
Mittelwert (SD)	6,49 (1,39)	6,41 (1,26)
Woche 32		
N (%)[a]	1.555 (83,3)	1.607 (86,3)
Mittelwert (SD)	6,49 (1,41)	6,42 (1,24)
Woche 52		
N (%)[a]	1.198 (64,2)	1.223 (65,6)
Mittelwert (SD)	6,51 (1,32)	6,43 (1,19)
Woche 76		
N (%)[a]	793 (42,5)	795 (42,7)
Mittelwert (SD)	6,48 (1,33)	6,46 (1,24)
Woche 100		
N (%)[a]	356 (19,1)	382 (20,5)
Mittelwert (SD)	6,54 (1,45)	6,41 (1,21)
Woche 124		
N (%)[a]	86 (4,6)	88 (4,7)
Mittelwert (SD)	6,59 (1,34)	6,45 (1,33)
Woche 148		
N (%)[a]	3 (0,2)	3 (0,2)
Mittelwert (SD)	8,50 (2,51)	6,50 (1,00)

Beinhaltet beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
a: Anzahl Patienten in der Studie
HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-17: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	929 (100,0)	927 (100,0)
Studienbeginn		
N (%)[a]	928 (99,9)	926 (99,9)
Mittelwert (SD)	7,39 (1,59)	7,40 (1,55)
Woche 12		
N (%)[a]	849 (91,4)	872 (94,1)
Mittelwert (SD)	7,28 (1,58)	7,11 (1,42)
Woche 32		
N (%)[a]	754 (81,2)	800 (86,3)
Mittelwert (SD)	7,28 (1,65)	7,11 (1,41)
Woche 52		
N (%)[a]	594 (63,9)	603 (65,0)
Mittelwert (SD)	7,25 (1,47)	7,11 (1,33)
Woche 76		
N (%)[a]	391 (42,1)	396 (42,7)
Mittelwert (SD)	7,20 (1,50)	7,17 (1,37)
Woche 100		
N (%)[a]	180 (19,4)	200 (21,6)
Mittelwert (SD)	7,26 (1,65)	7,04 (1,34)
Woche 124		
N (%)[a]	47 (5,1)	49 (5,3)
Mittelwert (SD)	7,19 (1,53)	7,01 (1,51)
Woche 148		
N (%)[a]	2 (0,2)	1 (0,1)
Mittelwert (SD)	9,80 (1,56)	7,50

[a]Beinhaltet beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-18: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced	**Placebo**		**Empagliflozin**	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHG]	**Systolisch**	**Diastolisch**	**Systolisch**	**Diastolisch**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)	1.863 (100,0)
Studienbeginn				
N (%)[a]	1.859 (99,6)	1.859 (99,6)	1.853 (99,5)	1.853 (99,5)
Mittelwert (SD)	121,4 (15,4)	73,7 (10,6)	122,6 (15,9)	74,0 (11,0)
Woche 4				
N (%)[a]	1.804 (96,6)	1.804 (96,6)	1.814 (97,4)	1.814 (97,4)
Mittelwert (SD)	120,0 (17,7)	72,3 (11,7)	119,5 (17,2)	71,4 (11,1)
Woche 12				
N (%)[a]	1.745 (93,5)	1.745 (93,5)	1.770 (95,0)	1.770 (95,0)
Mittelwert (SD)	119,9 (17,8)	72,0 (11,3)	119,6 (17,6)	71,7 (11,5)
Woche 32				
N (%)[a]	1.580 (84,6)	1.580 (84,6)	1.631 (87,5)	1.631 (87,5)
Mittelwert (SD)	120,4 (18,1)	72,1 (11,6)	120,2 (17,8)	72,0 (11,2)
Woche 52				
N (%)[a]	1.226 (65,7)	1.226 (65,7)	1.242 (66,7)	1.242 (66,7)
Mittelwert (SD)	120,5 (18,3)	72,2 (11,1)	120,3 (17,7)	72,1 (11,5)
Woche 76				
N (%)[a]	809 (43,3)	809 (43,3)	811 (43,5)	811 (43,5)
Mittelwert (SD)	120,6 (18,3)	71,7 (11,6)	120,9 (17,5)	72,0 (11,3)
Woche 100				
N (%)[a]	367 (19,7)	367 (19,7)	395 (21,2)	395 (21,2)
Mittelwert (SD)	120,5 (19,2)	71,6 (11,2)	120,0 (17,1)	70,9 (11,4)
Woche 124				
N (%)[a]	88 (4,7)	88 (4,7)	92 (4,9)	92 (4,9)
Mittelwert (SD)	120,4 (19,7)	70,7 (12,2)	120,8 (16,0)	72,8 (9,7)
Woche 148				
N (%)[a]	3 (0,2)	3 (0,2)	2 (0,1)	2 (0,1)
Mittelwert (SD)	115,3 (24,1)	73,0 (17,1)	111,5 (9,2)	68,0 (2,8)

[a]Beinhaltet beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-19: Cholesterin-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced	Placebo		Empagliflozin	
Cholesterin-Werte im Studienverlauf [mg/dl]	**Non-HDL**	**LDL**	**Non-HDL**	**LDL**
Anzahl Patienten, N (%)	1.867 (100,0)	1.867 (100,0)	1.863 (100,0)	1.863 (100,0)
Studienbeginn				
N (%)[a]	1,840 (98,6)	1,839 (98,5)	1,835 (98,5)	1,833 (98,4)
Mittelwert (SD)	111,071 (39,398)	83,9 (33,9)	109,994 (39,858)	83,2 (35,1)
Woche 52				
N (%)[a]	1,430 (76,6)	1,431 (76,6)	1,458 (78,3)	1,457 (78,2)
Mittelwert (SD)	112,583 (42,970)	83,5 (35,5)	113,404 (42,771)	84,1 (37,3)
Woche 100				
N (%)[a]	509 (27,3)	508 (27,2)	543 (29,1)	543 (29,1)
Mittelwert (SD)	113,299 (40,749)	84,2 (34,9)	112,167 (43,631)	83,6 (37,2)

[a]Beinhaltet beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Leitliniengerechte Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz

In der NVL Chronische Herzinsuffizienz werden als Basismedikation ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, Diuretika, MRA oder ARNi empfohlen. Für Patienten mit Komorbiditäten oder Kontraindikationen werden zudem Ivabradin und orale Antikoagulanzien empfohlen. Eine weitere Therapieoption stellen Herzglykoside dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Diese Empfehlungen stehen im Einklang mit den „Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ des G-BA. So umfasst die medikamentöse Therapie auch nach der G-BA Richtlinie ACE-Hemmer, Betablocker und MRA bzw. (für ausgewählte Patientengruppen) ARB, Ivabradin, ARNi, Diuretika, Herzglykoside und orale Antikoagulanzien (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b).

Tabelle 4-13 zeigt die verabreichten Herzinsuffizienz-Therapien, andere Hypertensiva, Lipidsenker und Antithrombotika zu Beginn der Studie EMPEROR-Reduced. Die Verteilung der eingesetzten Therapien war zwischen den Studienarmen vergleichbar: Insgesamt erhielten zu Studienbeginn 94,7% der Patienten einen Betablocker, 88,3% einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder ARNi, 95% ein Diuretikum (inkl. MRA) oder weitere Therapeutika wie Herzglykoside (15,9%), Nitrate (13,3%), Ivabradin (7%) oder Hydralazin (3,4%). Der Anteil der Patienten, die eine antikoagulative Therapie erhielten, lag bei 82,2%. Basierend auf diesen Angaben kann davon ausgegangen werden kann, dass bereits ab Studienbeginn der Studie EMPEROR-Reduced eine leitliniengerechte Begleittherapie zur

Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz durchgeführt wurde (siehe Abschnitt oben zu diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen).

Im Studienverlauf fand, entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll, eine fortwährende Anpassung der Behandlung der Herzinsuffizienz nach Ermessen des Prüfarztes statt, die auf hohem Niveau verblieb. Zum Ende der Studie erhielten 96,4% der Patienten eine Therapie mit einem Betablocker, 91,2% mit einem ACE-Hemmer oder ARB oder ARNi, 96,9% ein Diuretikum (inkl. Mineralokortikoid-Antagonisten) und weitere Therapeutika wie Herzglykoside (19,7%), Nitrate (18,4%), Ivabradin (8,3%) oder Hydralazin (5,3%) (siehe Tabelle 4-14).

Zusammenfassend kann von einer leitliniengerechten optimierten Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz in der Studie EMPEROR-Reduced ausgegangen werden.

Behandlung des Diabetes mellitus

Etwa die Hälfte aller randomisierten Patienten (49,8%) wies zu Studienbeginn einen Diabetes mellitus Typ 2 auf (siehe Tabelle 4-11). Im Studienverlauf zeigte sich, entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll, eine fortwährende Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation nach klinischer Indikation, die von dem, den Diabetes behandelnden Arzt des Patienten durchgeführt wurde (siehe Tabelle 4-15).

Die Bewertung der Umsetzung einer optimierten Therapie des Diabetes mellitus kann anhand des Verlaufs des HbA_{1c}-Wertes bewertet werden. Dieser lag für Patienten mit Diabetes mellitus zu Studienbeginn im Mittel bei 7,40% im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 7,39% im Placebo + SoC-Arm und liegt damit im empfohlenen Zielkorridor in Höhe von 6,5% bis 8,5% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Über die Studiendauer konnte in beiden Behandlungsarmen eine weitere Optimierung der glykämischen Kontrolle erreicht werden (siehe Tabelle 4-15).

Insgesamt zeigten sich bezüglich der blutzuckersenken Therapie in der EMPEROR-Reduced Studie keine relevanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin + SoC-Arm sowie dem Placebo + SoC-Arm, was für die qualitativ gute Umsetzung der antidiabetischen Therapie spricht.

Daher kann von einer leitliniengerechten optimierten Therapie des Diabetes mellitus in der Studie EMPEROR-Reduced ausgegangen werden.

Behandlung der Hypertonie

Neben den bereits unter *„Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz“* genannten Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, Diuretika, Nitrate und Hydralazin, welche auch bei Behandlung der Hypertonie Anwendung finden, erhielten 7,6% der Patienten weitere Antihypertensiva wie z. B. Kalzium-Kanal-Blocker, die ebenso protokollgemäß fortwährend angepasst wurden. Die derzeit gültigen Leitlinien zur Behandlung

der Hypertonie empfehlen einen allgemeinen Zielwert von <140/90 mmHG bzw. <130/80 mmHg, sofern die Therapie gut vertragen wird (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. und Deutsche Hochdruckliga e.V., 2019). Zu Beginn der Studie lag der systolische bzw. diastolische Blutdruck der Patienten im Mittel bei 122,6 bzw. 74,0 mmHg im Empagliflozin + SoC-Arm respektive 121,4 bzw. 73,7 mmHg im Placebo + SoC-Arm und erfüllt damit die Zielwerte.

Im Verlauf der Studie ist in beiden Behandlungsarmen eine weitere geringfügige Verbesserung der Blutdruckkontrolle zu verzeichnen.

Daher kann von einer leitliniengerechten optimierten Therapie der Hypertonie in der Studie EMPEROR-Reduced ausgegangen werden.

Behandlung der Hypercholesterinämie

Zu Beginn der Studie erhielten 70,1% der Patienten eine lipidsenkende Therapie. Die Therapie bestand dabei überwiegend aus Statinen (68,5%). Des Weiteren kamen Niacin (0,2%), Fibrate (1,5%), Ezetimib (4,8%), PCSK9-Inhibitoren (0,3%) oder andere lipidsenkende Mittel (2,0%) zum Einsatz.

Die Therapie der Dyslipidämie wird gemäß derzeit gültigen Leitlinien zur Behandlung der Dyslipidämie (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2020) bestimmt durch das kardiovaskuläre Gesamtrisiko (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2020), welches wiederum durch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen wie atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie definiert ist. Diesbezüglich hatten in der Studie EMPEROR-Reduced ca. 52% der Studienpopulation eine ischämische Herzerkrankung, ca. 50% einen Diabetes mellitus und ca. 48% eine Nierenfunktionsstörung (eGFR<60 ml/min/1,73 m²) (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12). Je nach ermitteltem kardiovaskulären Risiko werden in der Leitlinie Zielwerte für LDL-Cholesterin in Höhe von <2,6 mmol/l (<100 mg/dl, mittleres Risiko) bzw. <1,4 mmol/l (<55 mg/dl, sehr hohes Risiko) und für Non-HDL-Cholesterin <3,4 mmol/l (<130 mg/dl, mittleres Risiko) bzw. <2,2 mmol/l (<85 mg/dl, sehr hohes Risiko) empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2020).

Zu Studienbeginn lag der Non-HDL-Cholesterin-Wert im Mittel bei 109,994 mg/dL im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 111,071 mg/dL im Placebo + SoC-Arm, der LDL-Cholesterin-Wert lag im Mittel bei 83,2 mg/dL im Empagliflozin + SoC-Arm bzw. 83,9 mg/dL im Placebo + SoC-Arm. Im Studienverlauf konnten die Non-HDL- und LDL-Cholesterin-Werte auf einem konstanten Niveau im Bereich der von den derzeit gültigen Leitlinien empfohlenen Zielwerte (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2020) gehalten werden (Tabelle 4-19).

Daher kann von einer leitliniengerechten optimierten Therapie der Hypercholesterinämie in der Studie EMPEROR-Reduced ausgegangen werden.

Behandlung kardialer Ödeme

Für die Behandlung kardialer Ödeme zählen Diuretika zum Mittel der Wahl (McMurray et al., 2012b). Wie bereits weiter oben ausgeführt, erhielten 95% der Patienten zu Beginn der Studie ein Diuretikum. Im Zuge der fortwährenden Anpassung der Begleittherapie verblieb der Anteil Patienten, die Diuretika erhielten hoch und lag zum Ende der Studie bei 96,6%. Daher kann von einer leitliniengerechten optimierten Therapie kardialer Ödeme in der Studie EMPEROR-Reduced ausgegangen werden.

Fazit zur Umsetzung der optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome

Laut G-BA ist die zVT „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und der Begleitsymptome“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020d).

Die zusätzlich jeweils zu Empagliflozin und Placebo verabreichte Standardtherapie der Studie EMPEROR-Reduced konnte fortwährend angepasst werden und erfolgte gemäß Protokoll nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Aus den obigen Ausführungen zur Behandlung der Grunderkrankung sowie von Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und kardialer Ödeme in der Studie EMPEROR-Reduced geht hervor, dass eine fortwährende und mit den aktuellen Leitlinien konforme optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome in der Studie EMPEROR-Reduced tatsächlich erfolgt ist.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Die Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Reduced ist in Tabelle 4-20 und die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in Tabelle 4-21 dargestellt:

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Beobachtungsdauer[a]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Median [Jahre]	1,32	1,30
Mittelwert (SD)	1,32 (0,58)	1,32 (0,57)

a: Ab Randomisierung bis zum geplanten EOT
EOT: Ende der Behandlung; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-21: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in der Studie EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Behandlungsdauer mit der Studienmedikation[a]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Median [Jahre]	1,17	1,19
Mittelwert (SD)	1,19 (0,63)	1,20 (0,61)
a: letzter Tag der Einnahme der Studienmedikation minus erster Tag der Einnahme der Studienmedikation + 1 Tag N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Reduced betrug 1,30 bzw. 1,32 Jahre im Empagliflozin-Arm bzw. Placebo-Arm. Die mediane Behandlungsdauer betrug 1,19 bzw. 1,17 Jahre. Die mediane Beobachtungsdauer und Behandlungsdauer war somit zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.

Analysepopulation

In der Studie EMPEROR-Reduced wurden die in Tabelle 4-22 genannten Analysepopulationen definiert:

Tabelle 4-22: Übersicht über die Analysepopulationen – EMPEROR-Reduced

Analysepopulation	**Definition**	**Endpunkte**	**Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm**	
			Placebo (N=1.867)	**Empagliflozin (N=1.863)**
Randomised Set (RS)	Alle randomisierten Patienten	Gesamtmortalität Kardiovaskulärer Tod Gesamthospitalisierungen Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache HHF Kardiovaskulärer Tod oder HHF MACE-3 Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) Transitorische ischämische Attacke Kombinierter renaler Endpunkt Akute Nierenschädigung KCCQ Gesundheitszustand mittels EQ-VAS	1.867 (100)	1.863 (100)
Patienten des RS ohne Vorhofflimmern	Kein Vorhofflimmern in der Anamnese oder zu Studienbeginn (gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn)	Vorhofflimmern	1.162 (62,2)	1.199 (64,4)
Patienten des RS mit Prädiabetes	kein Diabetes mellitus in der Vergangenheit und kein HbA_{1c}≥6,5% vor Beginn der Studienbehandlung sowie HbA_{1c} vor Beginn der	Entwicklung eines Diabetes mellitus	636 (34,1)	632 (33,9)

Analysepopulation	**Definition**	**Endpunkte**	**Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm**	
			Placebo (N=1.867)	**Empagliflozin (N=1.863)**
	Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%			
Treated Set (TS)	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben	Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline Nebenwirkungen	1.863 (99,8)	1.863 (100)

EKG: Elektrokardiogramm; EQ-VAS: EuroQol Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala); HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiac Event; N: Anzahl Patienten; TS: Treated Set; RS: Randomised Set

Patientenfluss

Der Patientenfluss ist in Abbildung 88 (siehe Anhang 4-E) dargestellt.

4.3.1.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation SUGAR-DM-HF

Die Studie SUGAR-DM-HF war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der kardiovaskulären, renalen und metabolischen Effekte von Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV, LVEF ≤40% und Typ-2-Diabetes mellitus (oder Prädiabetes).

Frauen und Männer im Alter von ≥18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz in den NYHA Klassen II-IV mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF≤40%) und Typ-2-Diabetes mellitus (HbA_{1c}≤97 mmol/mol (11%)) oder Prädiabetes (HbA_{1c}-Wert=39-47 mmol/mol (5,7-6,4%) zum Zeitpunkt des Screenings) waren zur Teilnahme an der Studie geeignet.

Die Patienten mussten sowohl bezüglich ihres Diabetes mellitus- als auch bezüglich ihrer Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt sein. Der Typ-2-Diabetes mellitus konnte durch Diät kontrolliert oder medikamentös eingestellt sein. Eine medikamentöse stabile Einstellung war definiert als keine Veränderung in Bezug auf Art bzw. Dosis der oralen antidiabetischen Medikation und <10% Veränderung der täglichen Insulin-Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen. Eine stabil eingestellte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz war definiert als ein ACE-Inhibitor, Angiotensin-Rezeptorblocker oder ARNi sowie ein Betablocker für (mindestens) 4 Wochen vor Randomisierung, wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert. Unter anderem waren Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese, mit einer eGFR<30 ml/min/1,73 m² oder aktueller bzw. früherer Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1/-2-Inhibitors nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Die Studie begann mit einer ein- bis zwölfwöchigen Screeningphase. Patienten, welche ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilten und gemäß den geforderten Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie geeignet waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Empagliflozin- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Bei der Randomisierung wurde nach den folgenden Kriterien stratifiziert:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre).
- Diabetesstatus (Diabetes mellitus vs. Prädiabetes).

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich jeweils 10 mg Empagliflozin in Tablettenform oder typgleiche Placebo-Tabletten in identischer Verpackung zur oralen Einnahme. Die geplante Behandlungsdauer betrug 36 Wochen, die gesamte Beobachtungs-

dauer betrug 40 Wochen. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine optimierte Herzinsuffizienztherapie.

Die koprimären Endpunkte waren die jeweilige Änderung von Baseline bis Woche 36 der LVESVI (gemessen mittels Herz-MRT) und der LV GLS (gemessen mittels Herz-MRT). Weitere Endpunkte waren die Änderung von Baseline bis Woche 36 des TSS des KCCQ und der Sechs-Minuten-Gehstrecke sowie Nebenwirkungen.

In der nachfolgenden Tabelle 4-23 finden sich demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation der Studie SUGAR-DM-HF.

Tabelle 4-23: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUGAR-DM-HF)

SUGAR-DM-HF **Demographische und Baseline Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	53 (100,0)	52 (100,0)
Geschlecht, N (%)		
Männlich	43 (81,1)	34 (65,4)
Weiblich	10 (18,9)	18 (34,6)
Alter [Jahre], N (%)		
Mittelwert (SD)	69,2 (10,6)	68,2 (11,7)
BMI [kg/m²], N (%)		
BMI, Mittelwert (SD)	30,4 (5,1)	30,9 (5,9)
Blutdruck [mmHG]		
Systolisch, Mittelwert (SD)	130,3 (21,6)	125,8 (18,2)
Puls [Schläge/Minute]		
Mittelwert (SD)	64,8 (9,8)	68,0 (12,9)
Diabetesstatus		
Typ-2-Diabetes mellitus[a], N (%)	42 (79,2)	40 (76,9)
Prädiabetes, N (%)	11 (20,8)	12 (23,1)
HbA_{1c}, Mittelwert (SD)	7,0 (1,4)	7,5 (1,6)
Status der Herzinsuffizienz		
LVEF gemäß MRT, Mittelwert (SD), in %	32,9 (9,3)	32,1 (10,3)
Dauer der Herzinsuffizienz, Median (IQR), [Jahre]	2,0 (1,0-4,1)	2,3 (1,0-5,3)
Frühere Krankenhausaufenthalte mit Herzinsuffizienz, n (%)	31 (58,5)	21 (40,4)
N-terminales natriuretisches Peptid vom Pro-B-Typ, Median (IQR), pg/ml	466 (156-1148)	475 (198-1117)

SUGAR-DM-HF **Demographische und Baseline Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA II, n (%)	44 (83,0)	37 (71,2)
NYHA III, n (%)	9 (17,0)	15 (28,8)
NYHA IV, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weitere medizinische Anamnese		
KHK, n (%)	38 (71,7)	36 (69,2)
Vorheriger Myokardinfarkt[b], n (%)	35 (92,1)	27 (75,0)
Perkutane Koronarintervention[b], n (%)	25 (65,8)	17 (47,2)
Koronarer Bypass-Transplantat[b], n (%)	8 (21,1)	10 (27,8)
Bluthochdruck, n (%)	35 (66,0)	39 (75,0)
Schlaganfall, n (%)	8 (15,1)	3 (5,8)
Kreatinin, Mittelwert (SD), µmol/l	104,0 (30,1)	96,4 (33,4)
eGFR, Mittelwert (SD), ml/min/1,73 m²	65,1 (21,8)	69,5 (22,3)
HgB, Mittelwert (SD), g/l	132,7 (14,7)	131,0 (12,3)
Therapie der Herzinsuffizienz		
ACE-Hemmer/ARB/ARNi, n (%)	51 (96,2)	49 (94,2)
ACE-Hemmer, n (%)	24 (45,3)	25 (48,1)
ARB, n (%)	12 (22,6)	3 (5,8)
ARNi, n (%)	15 (28,3)	21 (40,4)
β-Blocker, n (%)	50 (94,3)	46 (88,5)
MRA, n (%)	31 (58,5)	32 (61,5)
Schleifendiuretika, n (%)	29 (54,7)	31 (59,6)
Digoxin, n (%)	1 (1,9)	4 (7,7)
Ivabradin, n (%)	3 (5,7)	8 (15,4)
Typ-2-Diabetes mellitus		
Dauer des Diabetes, Median (IQR), [Jahre]	10,0 (3,2–15,6)	8,2 (3,6–13,6)
Diabetes-Therapie, n (%)	30 (71,4)	31 (77,5)
Biguanid (Metformin), n (%)	21 (70,0)	25 (80,6)
Sulfonylharnstoff, n (%)	17 (56,7)	8 (25,8)
Insulin, n (%)	3 (10,0)	6 (19,4)
DPP-4-Inhibitor, n (%)	9 (30,0)	13 (41,9)
GLP-1-Rezeptor-Agonist, n (%)	2 (6,7)	3 (9,7)

SUGAR-DM-HF Demographische und Baseline Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin
a: Ein Patient mit neu diagnostiziertem Diabetes beim Screening b: Die Anteile beziehen sich auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; DPP: Dipeptidylpeptidase; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP: Glucagon-like Peptid; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HgB:Hämoglobin; IQR: Interquartilsabstand; KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; MRT: Magnetresonanztomographie; N: Anzahl Patienten; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung		

Zur Umsetzung der begleitend verabreichten Standardtherapie liegen keine detaillierten Angaben vor.

4.3.1.2.1.3 Studiendesign und Studienpopulation EMPA-TROPISM

Die Studie EMPA-TROPSIM war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-ontrollierte Phase IV-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der kardiovaskulären Effekte von Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-III, LVEF≤50% ohne Diabetes.

Frauen und Männer im Alter von ≥18 Jahren mit Herzinsuffizienz in den NYHA Klassen II-III mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF≤50%) waren zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die Patienten mussten bezüglich ihrer Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt sein. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Tabelle 4-24 dargestellt.

Die Studie begann mit einer ein- bis dreißigtägigen Screeningphase. Patienten, welche ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilten und gemäß den geforderten Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie geeignet waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Empagliflozin- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Bei der Randomisierung wurde eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 verwendet.

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich jeweils 10 mg Empagliflozin in Tablettenform oder typgleiche Placebo-Tabletten in identischer Verpackung zur oralen Einnahme. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine optimierte Herzinsuffizienztherapie (zur diesbezüglichen Umsetzung siehe Veränderung ausgewählter Laborparameter und der Diuretikatherapie in Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26). Die geplante Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Die koprimären Endpunkte waren die jeweilige Änderung von Baseline bis Monat 6 der LVESV und der LVEDV. Weitere Endpunkte waren die Änderung von Baseline bis Monat 6 des KCCQ und der Sechs-Minuten-Gehstrecke sowie Nebenwirkungen.

Tabelle 4-24: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM)

EMPA-TROPISM **Demographische und Baseline Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N (%)	42 (100)	42 (100)
Geschlecht, N (%)		
Männlich	27 (64)	27 (64)
Weiblich	15 (36)	15 (36)
Abstammung, N (%)		
Weiß	7 (17)	16 (38)
Hispanisch/Latino	23 (55)	19 (45)
Afroamerikanisch	9 (20)	7 (16)
Asiatisch	3 (7)	0 (0)
Alter [Jahre], N (%)		
Mittelwert (SD)	59,9 (13,1)	64,2 (10,9)
<65	28 (66)	24 (57)
≥65	14 (33)	18 (43)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Bluthochdruck	28 (67)	34 (81)
Hyperlipidämie	30 (71)	32 (76)
Zigarettenrauchen (früher oder gegenwärtig)	12 (29)	18 (43)
Diabetes	0 (0)	0 (0)
Vorhofflimmern	8 (19)	10 (24)
Ätiologie der Herzinsuffizienz		
Ischämisch	19 (45)	23 (55)
Nicht-ischämisch	22 (51)	19 (45)
Invasive Therapien vor Studienbeginn		
ICD/CRT/Herzschrittmacher	8 (19)	9 (21)
Herzinsuffizienztherapie		
Statine, n (%)	30 (71)	33 (79)
ACE-Hemmer/ARB, n (%)	19 (45)	16 (38)
ARNi, n (%)	15 (36)	21 (50)
β-Blocker, n (%)	38 (90)	36 (86)
Schleifendiuretika, n (%)	24 (57)	22 (52)
Thiaziddiuretika, n (%)	2 (5)	3 (7)
MRA, n (%)	15 (36)	13 (31)

EMPA-TROPISM Demographische und Baseline Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin
Calciumantagonist, n (%)	5 (12)	5 (12)
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)	26 (62)	29 (69)
Antikoagulanzien, n (%)	9 (21)	10 (24)
ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation).		

In Tabelle 4-25 finden sich weitere Charakteristika der in die Studie EMPA-TROPISM eingeschlossenen Patienten sowie die Veränderung der angegebenen Werte im Studienverlauf.

Tabelle 4-25: Patienten-Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM)

EMPA-TROPISM	Placebo			Empagliflozin			Unter-schied p-Wert
Patienten-Charakteristika der Studienpopulation	Studien-beginn	Sechs Monate	Veränderung zu Studien-beginn	Studien-beginn	Sechs Monate	Veränderung zu Studien-beginn	
Gewicht [kg]							
Gewicht, Mittelwert (SD)	84,1 (21,6)	85,6 (22,6)	1,5 (5)	84,1 (20,0)	82,8 (19,9)	-1,3 (3,3)	<0,01
BMI [kg/m²]							
BMI, Mittelwert (SD)	30 (6)	31 (6)	0,5 (1,9)	29,3 (6)	28,8 (5,9)	-0,5 (1,2)	<0,01
Herzfrequenz [Schläge/min]							
Herzfrequenz, Mittelwert (SD)	78 (15)	79 (10)	1 (13)	74 (17)	68 (11)	-6 (13)	<0,05
Cholesterin [mg/dl]							
Gesamtcholesterin, Mittelwert (SD)	163 (42)	166 (44)	3 (29)	179 (61)	175 (54)	1 (27)	N.S.
LDL, Mittelwert (SD)	94 (39)	96 (41)	2 (24)	105 (53)	101 (45)	0 (21)	N.S.
HDL, Mittelwert (SD)	48 (11)	49 (15)	1 (10)	53 (18)	51 (18	-1 (6)	N.S.
Triglyceride [mg/dl]							
Triglyceride, Mittelwert (SD)	104 (50)	102 (48)	-2 (32)	107 (51)	110 (60)	7 (43)	N.S.

EMPA-TROPISM	Placebo			Empagliflozin			Unter-schied p-Wert
Patienten-Charakteristika der Studienpopulation	**Studien-beginn**	**Sechs Monate**	**Verände rung zu Studien-beginn**	**Studien-beginn**	**Sechs Monate**	**Verände rung zu Studien-beginn**	
eGFR [ml/min/1,73 m³]							
eGFR, Mittelwert (SD)	83 (23)	86 (22)	3 (9)	80 (21)	76 (19)	-4 (10)	<0,01
Kreatinin [mg/dl]							
Kreatinin, Mittelwert (SD)	0,95 (0,28)	0,91 (0,29)	-0,04 (0,12)	0,97 (0,3)	1,01 (0,32)	0,04 (0,14)	<0,01
Glukose [mg/dl]							
Glukose, Mittelwert (SD)	100 (15)	96 (15)	-4 (14)	95 (12)	93 (11)	-3 (13)	N.S.
HbA1c [%]							
HbA_{1c}, Mittelwert (SD)	5,8 (0,5)	5,9 (0,5)	0,1 (0,4)	5,8 (0,3)	5,9 (0,4)	0,1 (0,3)	N.S.
HgB [g/dl]							
HgB, Mittelwert (SD)	13,4 (1,6)	13,5 (1,7)	0,1 (0,9)	13,2 (1,6)	13,7 (1,8)	0,4 (1,1)	N.S.
Hämatokrit [%]							
Hämatokrit, Mittelwert (SD)	41 (5)	41 (5)	0 (2,9)	40 (4,6)	42 (5,4)	2 (3,4)	<0,05

HDL: Lipoprotein hoher Dichte (high-density lipoprotein); HgB: Hämoglobin; LDL: Lipoprotein niederer Dichte (low-density lipoprotein); SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-26 enthält Angaben zur Umsetzung der Diuretikatherapie während des Studienverlaufs.

Tabelle 4-26: Änderung der Anzahl der Patienten unter Diuretika und der Diuretikadosierung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EMPA-TROPISM)

EMPA-TROPISM	Placebo			Empagliflozin		
Änderung der Anzahl der Patienten unter Diuretika und der Diuretikadosierung	**Studien-beginn**	**Sechs Monate**		**Studien-beginn**	**Sechs Monate**	
Diuretika	27	28		26	24	
		Dosis-steigerung	Dosis-reduktion		Dosis-steigerung	Dosis-reduktion
Schleifendiuretika	23	0	0	21	0	5
Thiaziddiuretika	2	0	1	3	0	1

EMPA-TROPISM	Placebo			Empagliflozin		
Änderung der Anzahl der Patienten unter Diuretika und der Diuretikadosierung	**Studien-beginn**	**Sechs Monate**		**Studien-beginn**	**Sechs Monate**	
Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	14	3	0	11	0	1

4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced auf den deutschen Versorgungskontext werden in Tabelle 4-27 relevante Parameter aus ebenjener Studie mit den jeweils verfügbaren Parametern aus identifizierten Publikationen zu Herzinsuffizienzregistern gegenübergestellt. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studienzeiträume und jeweils untersuchen Patientenpopulationen zeigten sich im Wesentlichen vergleichbare Patientencharakteristika zwischen den aufgeführten Studien. Ausgehend hiervon liegen keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

Hervorzuheben bei der Studie EMPEROR-Reduced ist zudem der bereits zu Studienbeginn relativ hohe Anteil an Patienten (18,3% im Empagliflozin- bzw. 20,7% im Placebo-Arm), die eine Therapie mit ARNi erhalten haben (siehe Tabelle 4-13). Dieser Anteil lag in einer anderen aktuellen vergleichbaren Studie im Anwendungsgebiet bei ca. 11% (McMurray et al., 2019). Fachgesellschaften haben diesbezüglich auf Basis eigener Schätzungen angemerkt, dass dieser Anteil der Versorgungsrealität entspricht (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Ebenso wie die sonstige begleitend verabreichte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz wurde der Anteil Patienten, die einen ARNi erhielt im Verlauf der Studie EMPEROR-Reduced – gemäß Studienprotokoll nach Ermessen des Prüfarztes - weiter gesteigert (24,7% im Empagliflozin- bzw. 27,7% im Placebo-Arm) (siehe Tabelle 4-14). Somit wurden für einen relevanten Anteil der Patienten, die in der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten bezüglich ARNi angewendet bzw. ausgenutzt.

Eine wie oben und in Tabelle 4-13 beschriebene Gegenüberstellung von relevanten Parametern aus den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wird aufgrund der vergleichsweise niedrigen Patientenzahlen und dem dadurch eingeschränkten Mehrwert der Ergebnisse gegenüber der Studie EMPEROR-Reduced als nicht zielführend erachtet.

Tabelle 4-27: Vergleich relevanter Parameter zwischen der Studie EMPEROR-Reduced und Herzinsuffizienzregistern

Parameter	**EMPEROR-Reduced**	**ESC-HF Pilot** (Maggioni et al., 2013c)	**ESC-HF Long-Term Registry** (Chioncel et al., 2017)	**EVITA-HF** (von Scheidt et al., 2014)
Population	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA II-IV), chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤40%	Ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	Ambulante Patienten mit CHF und Ejektionsfraktion <40%	Hospitalisierte Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Region	Weltweit[a]	Westeuropa[b]	Europa/Mittelmeerraum[c]	Deutschland
Zeitraum	2017-2020	2009-2010	2011-2015	2009-2011
N	3.730	337	5.460	1.853
Alter (Jahre) (Mittelwert, [SD])	66,8 [11,0]	63 [14]	64,0 [12,6]	70 [61-77][d]
Weiblich (%)	23,9	30,9	21,6	24,3
NYHA I (%)	0	k. A.	k. A.	8,2
NYHA II (%)	75,1	k. A.	k. A.	28,7
NYHA III (%)	24,4	k. A.	30,6	44,8
NYHA IV (%)	0,5	k. A.		18,3
Ätiologie ischämisch (%)	51,7	40,1	48,6	55,6[e]
BMI (kg/m²) (Mittelwert, [SD])	27,88 [5,39]	28 [6]	27,8 [4,9]	27,1 [24,3-30,9][d]
Ejektionsfraktion (%) (Mittelwert, [SD])	27,5 [6,0]	34,2 [12,9]	29,1 [7,6]	30 [25-35][d]
Bluthochdruck (%)	72,3	65,1	60,1[f]	75,8
Diabetes mellitus (%)	49,8	32,9	32,3	38,7
Vorhofflimmern in der Anamnese (%)	36,7	36,7	18,3[g]	39,2
Niereninsuffizienz (%)	48,2	k. A.	19,5	33,4

Parameter	**EMPEROR-Reduced**	**ESC-HF Pilot** (Maggioni et al., 2013c)	**ESC-HF Long-Term Registry** (Chioncel et al., 2017)	**EVITA-HF** (von Scheidt et al., 2014)
ACE-I/ARBs (%)	69,7	91,1	k. A.	73,0
Betablocker (%)	94,7	91,4	k. A.	71,0
Aldosteronantagonist/MRA (%)	71,3	45,4	k. A.	31,8
Diuretika (%)	95,0	k. A.	k. A.	68,0
Digitalis (%)	15,9	k. A.	k. A.	15,5
Statine (%)	68,5	k. A.	k. A.	48,8
(orale) Antikoagulanzien (%)	39,1	k. A.	k. A.	24,4
Ivabradin (%)	7,0	k. A.	k. A.	1,0
ICD (%)	22,8	18,4	34,8	23,5[h]
CRT-P (%)	1,8	0,6	18,1[i]	
CRT-D (%)	10,1	11,9	22,4	

a: Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien, Brasilien, Argentinien, Mexiko, USA, Kanada, Japan, China, Korea, Indien, Australien

b: Österreich, Frankreich, Deutschland, Niederlande

c: Bulgarien, Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei, Lettland, Litauen, Schweden, Bosnien-Herzegowina, Griechenland, Italien, Portugal, Serbien, Slowenien, Spanien, Türkei, Österreich, Frankreich, Ägypten, Israel (Maggioni et al., 2013a; Maggioni et al., 2013b)

d: Median [Interquartilsabstand]

e: Ischämische Kardiomyopathie

f: Ätiologie Bluthochdruck und Behandlung Bluthochdruck

g: nicht explizit „in der Anamnese“

h: inkl. Schrittmacher

i: CRT

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; CRT-D: Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; CRT-P: CRT-Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; N: Anzahl Patienten; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung (standard deviation)

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 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMPEROR-Reduced	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUGAR-DM-HF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
EMPA-TROPISM	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

EMPEROR-Reduced

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz.

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels „Interactive response technology“ (IRT).

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

SUGAR-DM-HF

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS).

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS.

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund der nur eingeschränkt verfügbaren Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung auf Studienebene als potentiell hoch eigestuft.

EMPA-TROPISM

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

Die Randomisierung erfolgte durch ein Web-basiertes System.

Zur Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen keine konkreten Angaben vor.

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor

Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund der nur eingeschränkt verfügbaren Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung auf Studienebene als potentiell hoch eigestuft.

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	EMPEROR-Reduced	SUGAR-DM-HF	EMPA-TROPISM
Mortalität			
Gesamtmortalität			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bzw. Anzahl verstorbener Patienten	Ja	Ja[b]	Ja[b]
Kardiovaskulärer Tod			
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod	Ja	Nein	Nein
Morbidität			
Gesamthospitalisierungen			
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache	Ja	Nein	Nein
Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erste und wiederholte)	Ja	Nein	Nein
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache			
Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache	Ja	Nein	Nein
HHF			
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF	Ja	Nein	Nein
Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte)	Ja	Nein	Nein
Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)	Ja	Nein	Nein
Kardiovaskulärer Tod oder HHF			
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF	Ja	Nein	Nein
MACE-3			
Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses	Ja	Nein	Nein

Endpunkt	EMPEROR-Reduced	SUGAR-DM-HF	EMPA-TROPISM
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)			
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts	Ja	Nein	Nein
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)			
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls	Ja	Nein	Nein
Transitorische ischämische Attacke			
Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke	Ja	Nein	Nein
Vorhofflimmern			
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns	Ja	Nein	Nein
Renale Morbidität			
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts	Ja	Nein	Nein
Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung	Ja	Nein	Nein
Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline	Ja	Nein	Nein
Entwicklung eines Diabetes mellitus			
Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus	Ja	Nein	Nein
Sechs-Minuten-Gehstrecke			
Änderung gegenüber Studienbeginn	Nein	Ja	Ja
Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand			
Lebensqualität – KCCQ			
Verbesserung/Stabilität/Verschlechterung des KCCQ-Summenscores (Responsekriterium 5 Punkte)	Ja	Nein	Ja[c]
Veränderung des KCCQ-Scores (MMRM)	Ja	Nein	Nein
Änderung gegenüber Studienbeginn	Nein	Ja	Ja

Endpunkt	EMPEROR-Reduced	SUGAR-DM-HF	EMPA-TROPISM
Gesundheitszustand – EQ-VAS			
Verbesserung/Stabilität/Verschlechterung des EQ-VAS-Scores (Responsekriterium 7/10 Punkte)	Ja	Nein	Nein
Veränderung des EQ-VAS-Scores (MMRM)	Ja	Nein	Nein
Nebenwirkungen			
Gesamtraten UE			
Gesamtraten UE jeglichen Schweregrades	Ja	Nein	Nein
Gesamtraten schwerer UE	Ja	Nein	Nein
Gesamtraten SUE	Ja	Ja	Ja
UE, die zum Therapieabbruch führten	Ja	Ja	Ja
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse			
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	Ja	Nein	Nein
Gesamtraten schwerer UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	Ja	Nein	Nein
Gesamtraten SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	Ja	Nein	Nein
AESI	Ja	Nein	Nein
Spezifische UE	Ja	Nein	Nein
Andere spezifische UE	Ja	Nein	Nein
Weitere berichtete UE	Nein	Ja	Ja
UE nach SOC und PT	Ja	Ja	Nein

Endpunkt	EMPEROR-Reduced	SUGAR-DM-HF	EMPA-TROPISM
a: Chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) oder anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oder anhaltende Reduktion der eGFR (CKD EPI)cr um ≥40% b: Anzahl verstorbener Patienten c: Nur Verbesserung des OSS AESI: Adverse Event of Special Interest; CCU: Coronary Care Unit; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiac Event; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 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 ≥ 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 4.2.5.2.1). 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 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Gesamtmortalität Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch am Leben waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)). Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
SUGAR-DM-HF	Anzahl verstorbener Patienten
EMPA-TROPISM	Anzahl verstorbener Patienten
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	

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 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUGAR-DM-HF	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EMPA-TROPISM	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

EMPEROR-Reduced

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurde der Endpunkt von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

SUGAR-DM-HF

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

EMPA-TROPISM

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

4.3.1.3.1.1.1.1 EMPEROR-Reduced

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Gesamtmortalität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	266 (14,2)	249 (13,4)
HR [95%-KI][a]	0,92 [0,77; 1,10]	
p-Wert[a]	0,3536	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

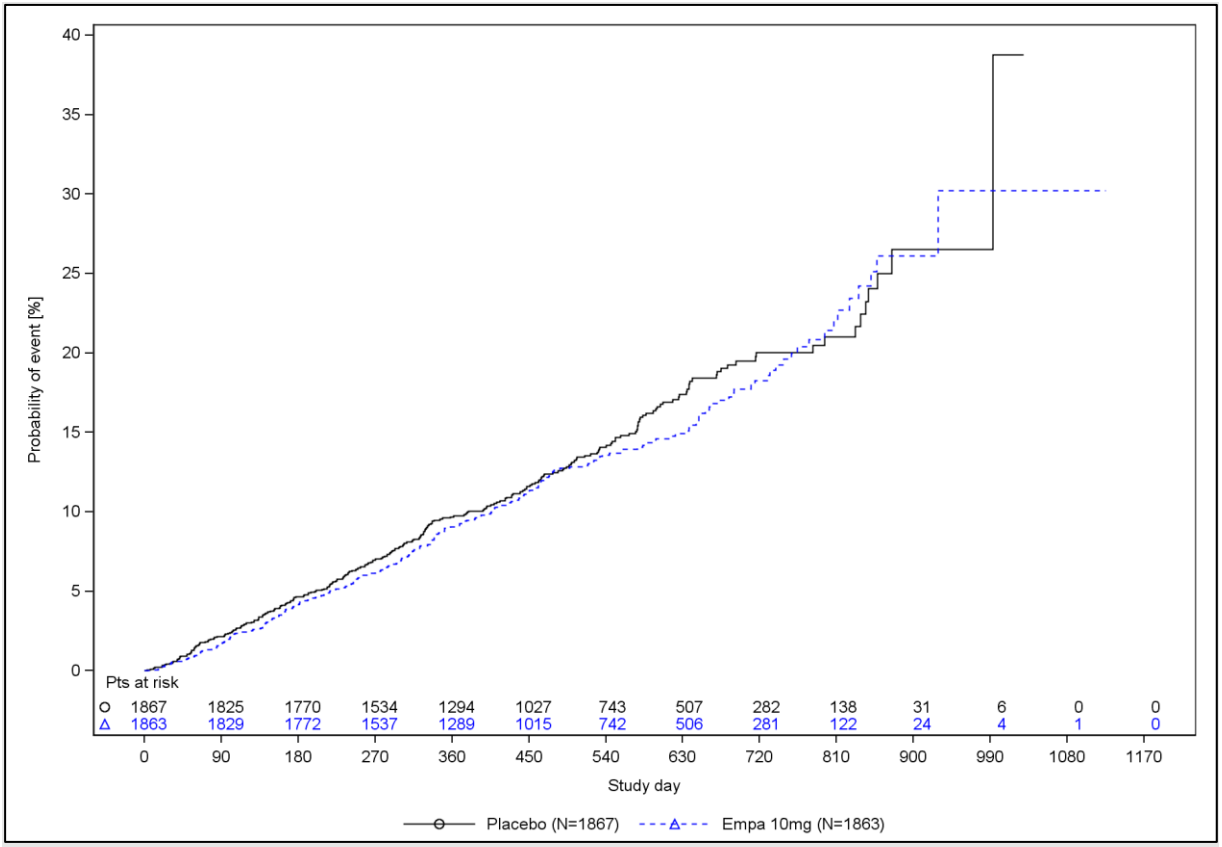


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Der Anteil verstorbener Patienten war im Empagliflozin-Arm niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-32 und Abbildung 4).

4.3.1.3.1.1.1.2 SUGAR-DM-HF

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus SUGAR-DM-HF

SUGAR-DM-HF **Gesamtmortalität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	53	52
Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0)	2 (3,8)
Relatives Risiko [95%-KI]	-[a]	
Odds Ratio [95%-KI]	-[a]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,04 [-0,01; 0,09]	
p-Wert[b,c]	0,2429	

a: kein Effektschätzer berechnet, da Division durch 0
b: eigene Berechnung
c: exakter Test nach Fisher
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Von den 52 randomisierten Patienten im Empagliflozin-Arm starben insgesamt 2 Patienten. Ein Todesfall stand im Zusammenhang mit neu diagnostiziertem Pankreastumor und beim anderen wurde kardiogener Schock als Ursache angegeben (Lee et al., 2021b). Im Placebo-Arm mit 53 randomisierten Patienten starb kein Patient (Tabelle 4-33).

4.3.1.3.1.1.1.3 EMPA-TROPISM

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus EMPA-TROPISM

EMPA-TROPISM **Gesamtmortalität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	40	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (2,5)	0 (0)
Relatives Risiko [95%-KI]	-[a]	
Odds Ratio [95%-KI]	-[a]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,07; 0,02]	
p-Wert[b,c]	1,0000	

a: kein Effektschätzer berechnet, da Division durch 0
b: eigene Berechnung

EMPA-TROPISM **Gesamtmortalität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
c: exakter Test nach Fisher KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

In EMPA-TROPISM starb im Placebo-Arm einer der 42 randomisierten Patienten. Im Empagliflozin-Arm gab es keinen Todesfall (Tabelle 4-34).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der in den eingeschlossenen Studien unterschiedlichen Patientenpopulationen und Fragestellungen nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Dies gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

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.

4.3.1.3.1.1.2 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 4-35: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Kardiovaskulärer Tod Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee. Für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ wurden folgende Ereignisse gezählt (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)): 1. Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts 2. Plötzlicher Herztod 3. Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz 4. Tod aufgrund eines Schlaganfalls 5. Tod aufgrund eines kardiovaskulären Eingriffs 6. Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung 7. Tod aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache (nicht in den o.g. Ereignissen enthalten, aber mit einer spezifischen, bekannten Ursache, z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-37: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Kardiovaskulärer Tod**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
HR [95%-KI][a]	0,92 [0,75; 1,12]	
p-Wert[a]	0,4133	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

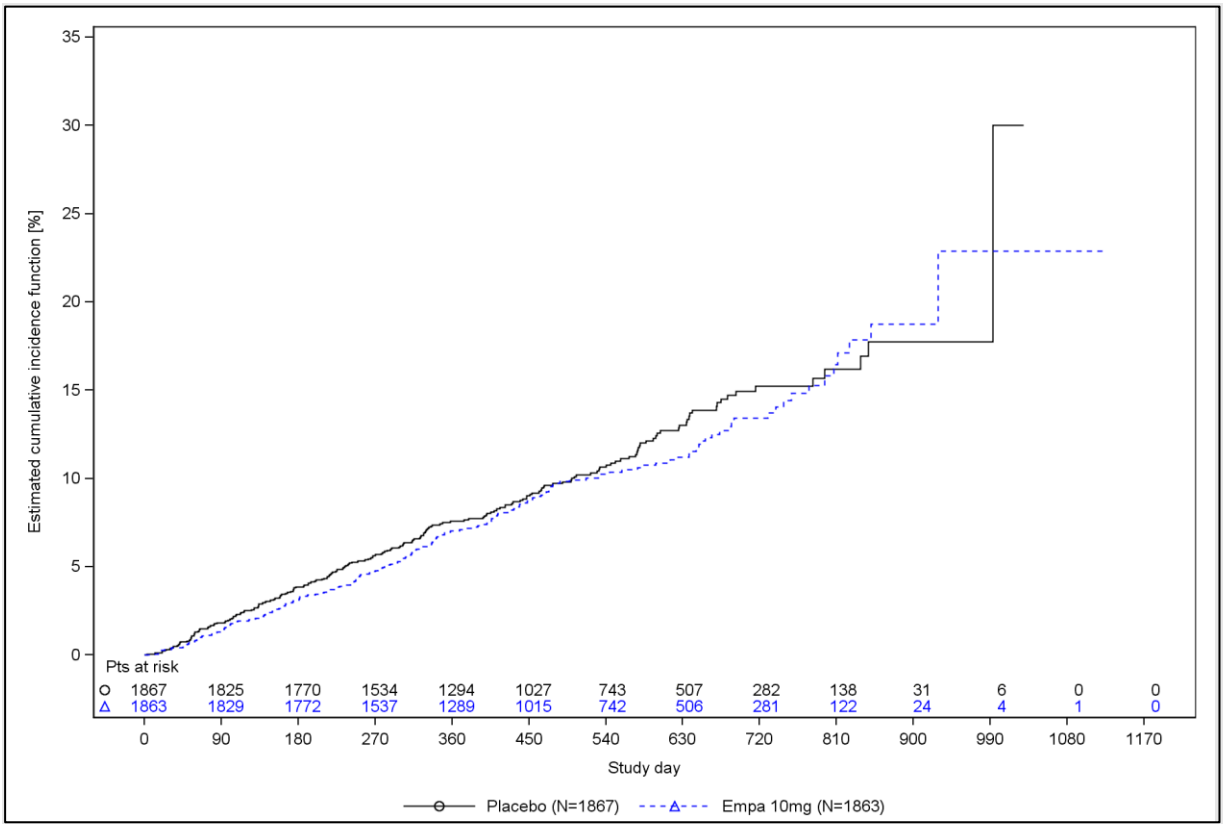


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Der Anteil der Patienten, die an einer kardiovaskulären Ursache verstarben, war im Empagliflozin-Arm niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-37).

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
EMPEROR -Reduced	Hospitalisierung jeglicher Ursache Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse) Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung jeglicher Ursache 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**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-40: Ergebnisse für Hospitalisierung jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	796 (42,6)	688 (36,9)
HR [95%-KI][a]	0,82 [0,74; 0,90]	
p-Wert[a]	<0,0001	
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Anzahl Ereignisse, n	1.570	1.364

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HR [95%-KI][b]	0,85 [0,75; 0,95]	
p-Wert[b]	0,0065	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)). (Gesamtmortalität HR=0,83; [95%-KI]: [0,62; 1,10])

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Ereignisse

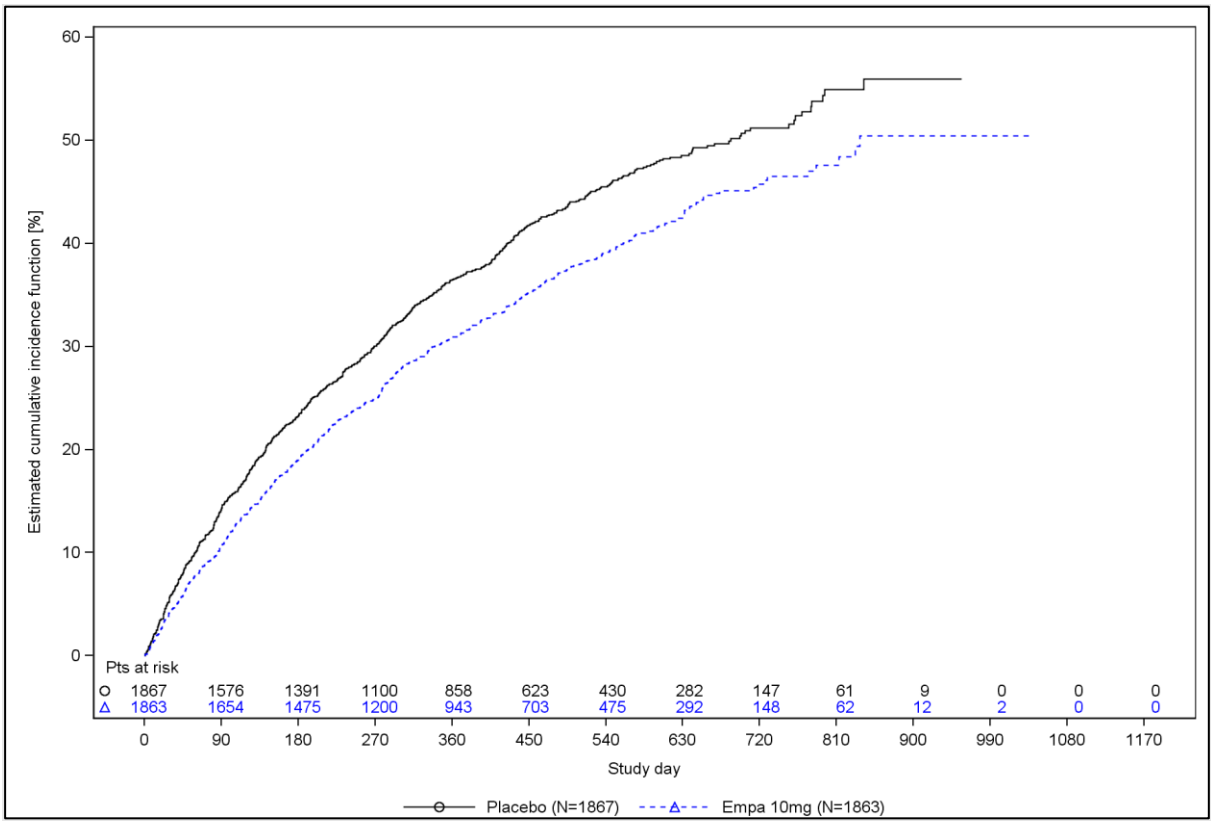


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache

In den Analysen zu den Gesamthospitalisierungen zeigt sich für alle untersuchten Operationalisierungen jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Sowohl bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache als auch unter Berücksichtigung wiederholter Ereignisse wurden im Empagliflozin-Arm weniger Patienten hospitalisiert als im Placebo-Arm. Das Risiko für das Auftreten eines Zielereignisses war im Empagliflozin-Arm um 18%

(exklusive wiederholter Ereignisse) beziehungsweise um 15% (inklusive wiederholter Ereignisse) geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-40).

Demnach ergab sich bezogen auf die Anzahl der Hospitalisierungen jeglicher Ursache ein konsistenter Vorteil für den Empagliflozin-Arm gegenüber Placebo (siehe Abbildung 8). Während im Empagliflozin-Arm 8,4% der Patienten insgesamt zweimal hospitalisiert wurden, wurden im Placebo-Arm 10,1% der Patienten zweimal ins Krankenhaus eingewiesen. Dieser Trend war auch bei Patienten mit drei oder mehr als drei Hospitalisierungen ersichtlich.

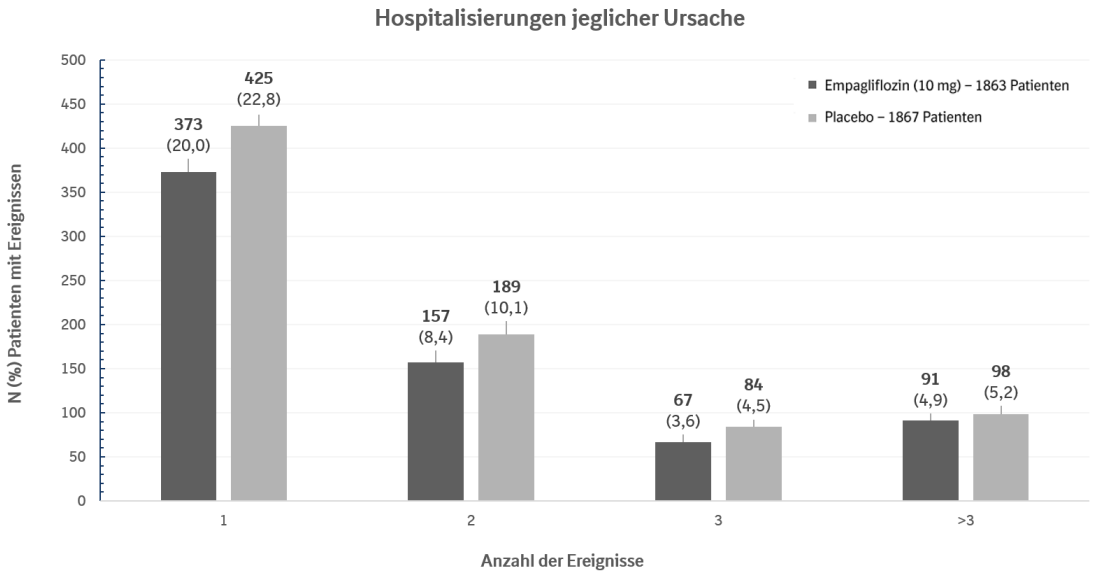


Abbildung 8: Anzahl der Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)

4.3.1.3.1.2.2 Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache Kombinierter Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten[a]: Zeit bis zum ersten Auftreten von • Hospitalisierung jeglicher Ursache oder • Tod jeglicher Ursache Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
a: Die Ergebnisse der zugehörigen Komponenten sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2.1 („Hospitalisierung jeglicher Ursache“) und 4.3.1.3.1.1.1 („Gesamtmortalität“) dargestellt. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-43: Ergebnisse für Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	860 (46,1)	743 (39,9)
HR [95%-KI][a]	0,81 [0,74; 0,90]	
p-Wert[a]	<0,0001	
Hospitalisierung jeglicher Ursache		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	796 (42,6)	688 (36,9)
HR [95%-KI][a]	0,82 [0,74; 0,90]	
p-Wert[a]	<0,0001	
Tod jeglicher Ursache		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	266 (14,2)	249 (13,4)
HR [95%-KI][a]	0,92 [0,77; 1,10]	
p-Wert[a]	0,3536	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

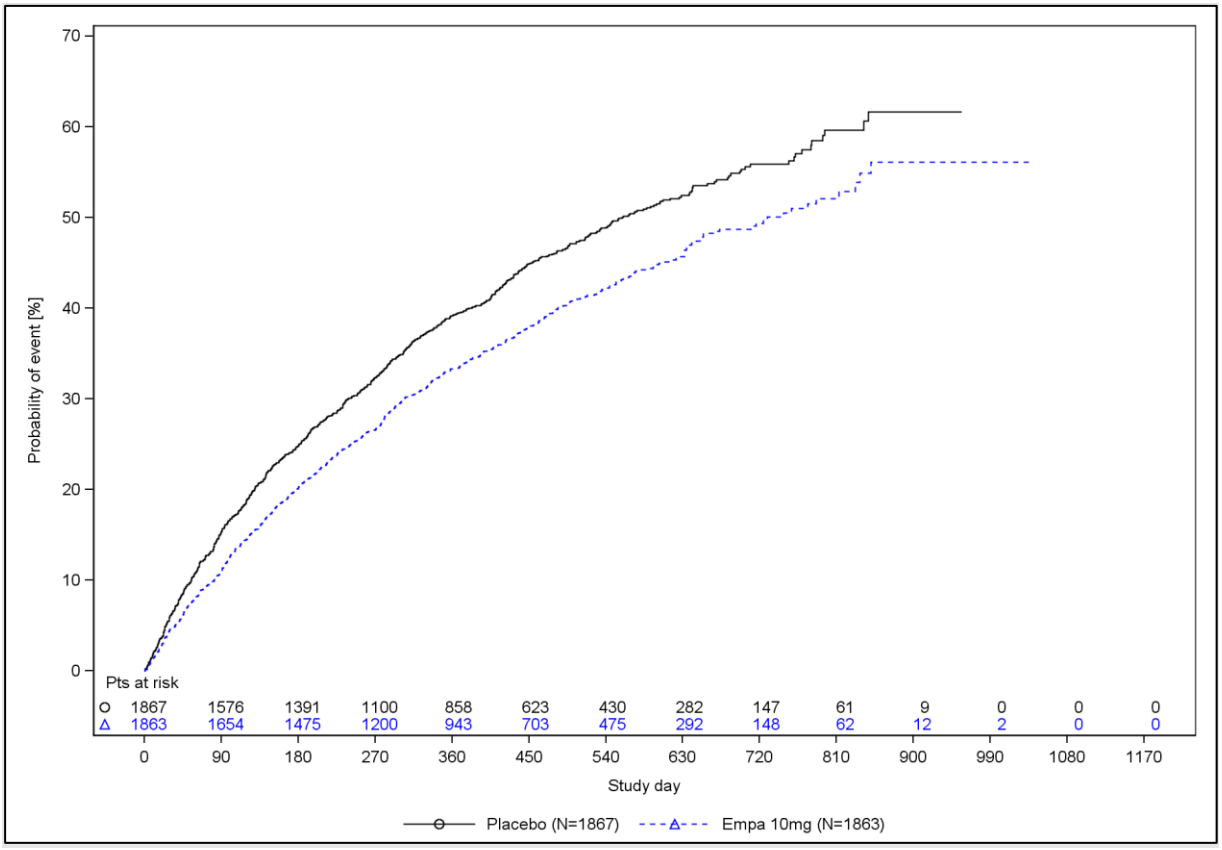


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

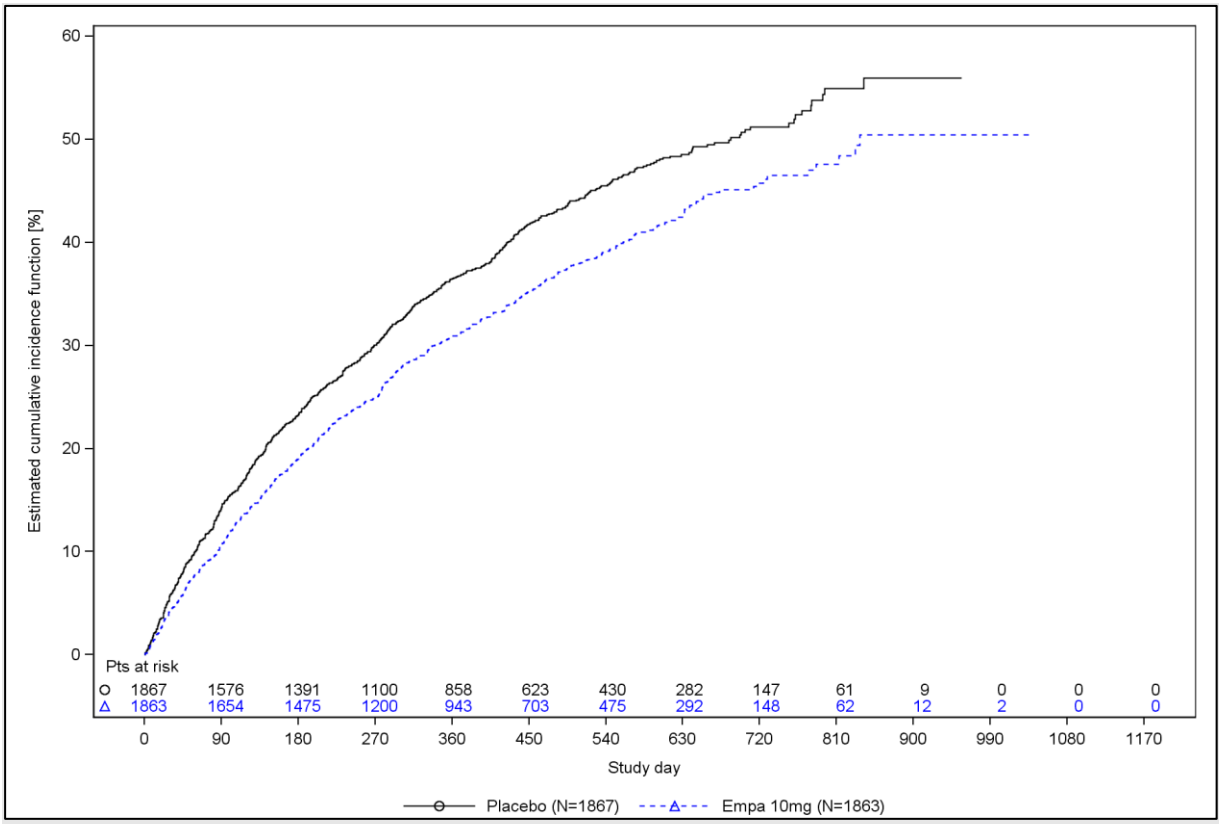


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache

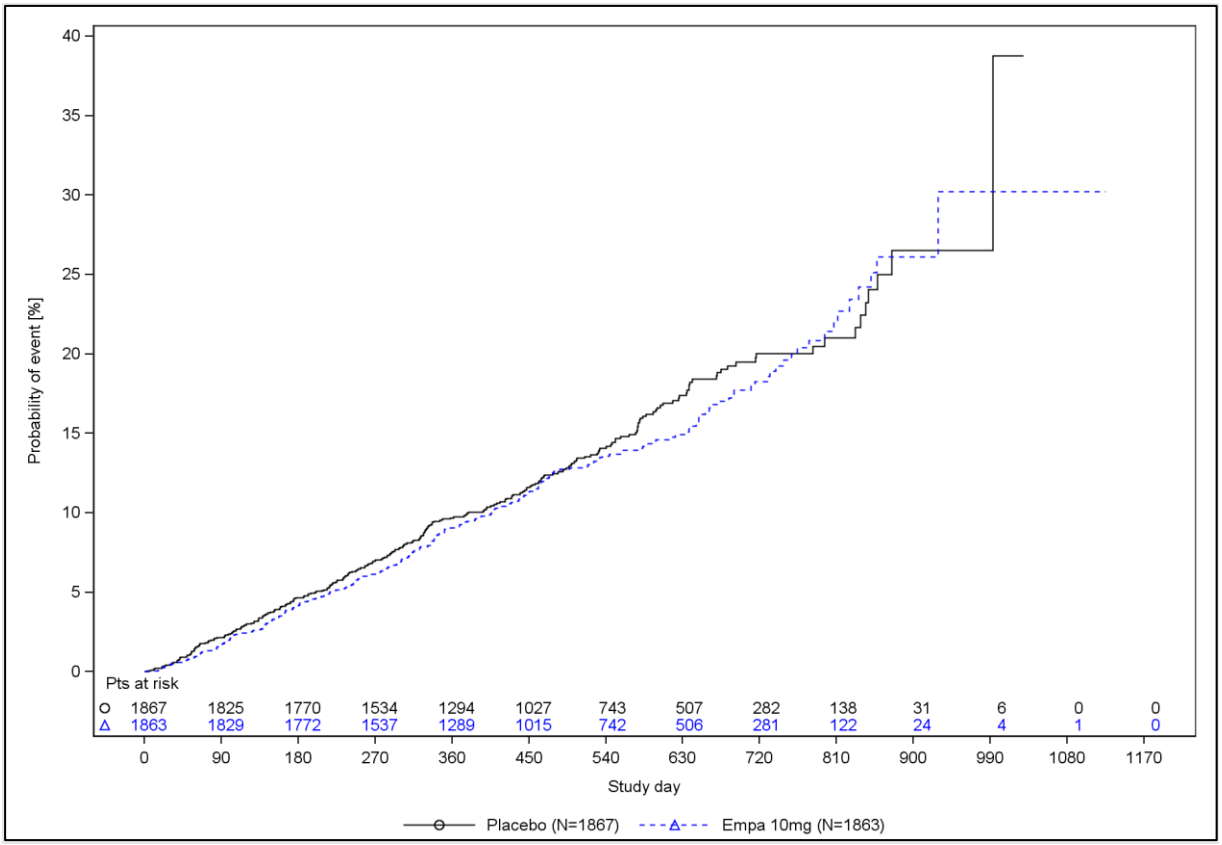


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tod jeglicher Ursache/Gesamtmortalität

In der Analyse des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines Zielereignisses war im Empagliflozin-Arm um 19% geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-43). Für die Einzelkomponenten des Endpunkts zeigen sich gleichgerichtete Effekte (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-32)

4.3.1.3.1.2.3 Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von HHF

Studie	Operationalisierung
EMPEROR -Reduced	<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF <u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)</u> Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte) <u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)</u> Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee. Für den Endpunkt „HHF“ galten folgende Kriterien (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)): 1. die adjudizierte primäre Diagnose war die Einweisung in das Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz 2. der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte mindestens 12 Stunden 3. neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bezogene Symptome mit mindestens einem der folgenden Symptome: a) Dyspnoe, b) verminderte Belastungstoleranz, c) Fatigue, d) andere Symptome einer verschlechterten Endorganperfusion wie Schwindel, geistige Verwirrung oder Volumenüberlastung wie Gewichtszunahme oder Schwellung der unteren Extremitäten. 4. Objektiver Nachweis einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz, bestehend aus (i) mindestens zwei Ergebnissen aus körperlichen Untersuchungen oder (ii) dem Ergebnis aus einer körperlichen Untersuchung und mindestens einem laborbezogenen Kriterium. 5. Beginn oder Intensivierung einer Herzinsuffizienz-Therapie. Bei ausschließlich oralen Diuretika muss die Dauer der stationären Behandlung mindestens 24 Stunden betragen Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)).

Studie	Operationalisierung
CCU: Coronary Care Unit; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ICU: Intensivstation; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HHF 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-46: Ergebnisse für HHF aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
HR [95%-KI][a]	0,69 [0,59; 0,81]	
p-Wert[a]	<0,0001	
HHF (inkl. wiederholter Ereignisse)		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Anzahl Ereignisse, n	553	388
HR [95%-KI][b]	0,70 [0,58; 0,85]	
p-Wert[b]	0,0003	
HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	136 (7,3)	89 (4,8)
HR [95%-KI][a]	0,65 [0,50; 0,85]	
p-Wert[a]	0,0017	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Joint-Frailty-Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)). (Kardiovaskulärer Tod Hazard Ratio 0,90 [0,70; 1,15]).

CCU: Coronary Care Unit; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis/Anzahl Ereignisse

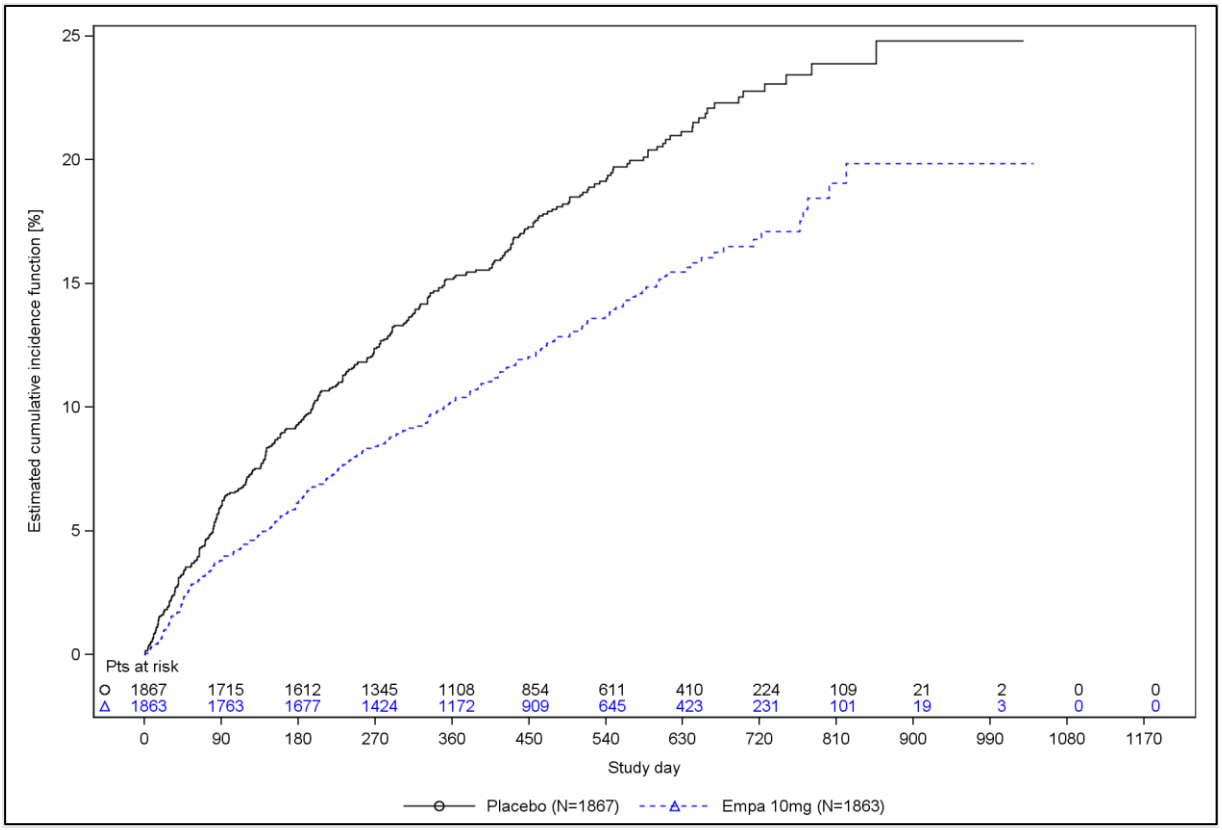


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF

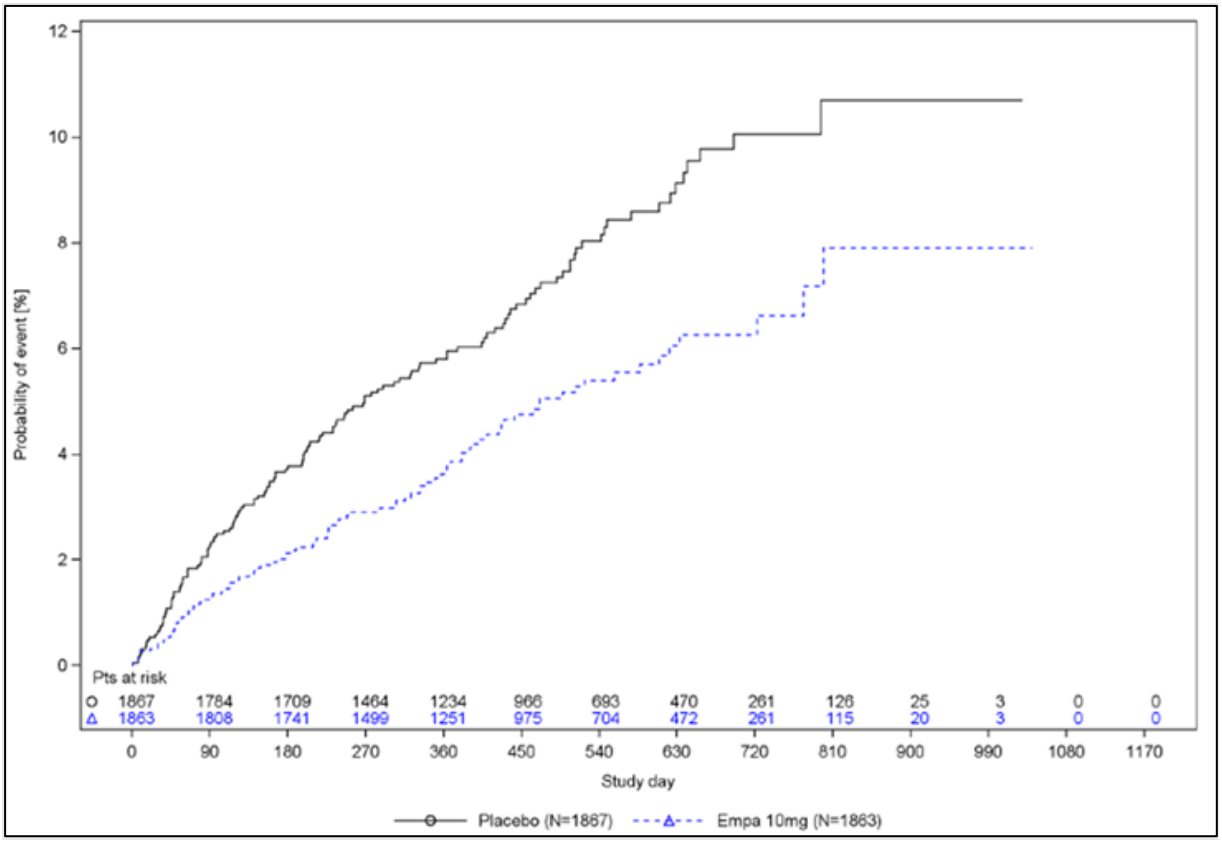


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)

In den Analysen des Endpunkts HHF zeigt sich für alle untersuchten Operationalisierungen jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Sowohl bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten HHF als auch unter Berücksichtigung wiederholter Ereignisse wurden im Empagliflozin-Arm weniger Patienten aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert als im Placebo-Arm. Das Risiko für das Auftreten eines Zielereignisses war im Empagliflozin-Arm um 31% (exklusive wiederholter Ereignisse) beziehungsweise um 30% (inklusive wiederholter Ereignisse) geringer als im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-46).

Bezogen auf die Anzahl der adjudizierten Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz pro Patient ergab sich ein konsistenter Vorteil für den Empagliflozin-Arm gegenüber Placebo (siehe Abbildung 14). Während im Empagliflozin-Arm 2,7% der Patienten insgesamt zweimal wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, wurden im Placebo-Arm 3,3% der Patienten zweimal wegen Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen. Dieser Trend war auch bei Patienten mit drei oder mehr als drei Hospitalisierungen ersichtlich.

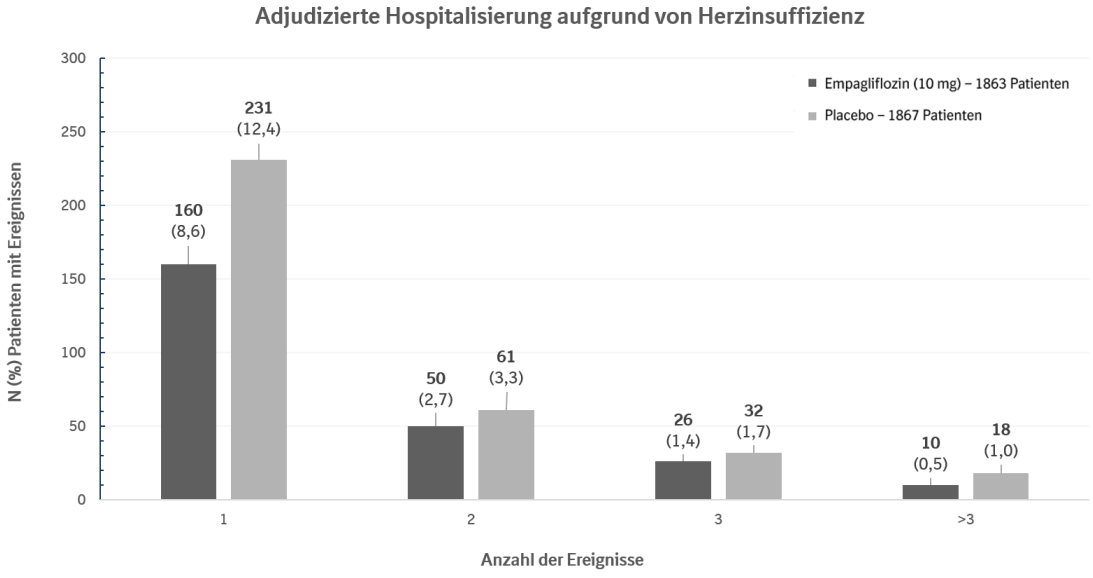


Abbildung 14: Anzahl der adjudizierten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

4.3.1.3.1.2.4 Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Kardiovaskulärer Tod oder HHF

Studie	Operationalisierung
EMPEROR -Reduced	<u>Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> Kombinierter Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten: Zeit bis zum ersten Auftreten von • adjudiziertem kardiovaskulären Tod (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2) oder • adjudizierter HHF (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee. Für den Endpunkt „HHF“ galten folgende Kriterien (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)): 1. die adjudizierte primäre Diagnose war die Einweisung in das Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz 2. der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte mindestens 12 Stunden 3. neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bezogene Symptome mit mindestens einem der folgenden Symptome: a) Dyspnoe, b) verminderte Belastungstoleranz,

Studie	Operationalisierung
	c) Fatigue, d) andere Symptome einer verschlechterten Endorganperfusion wie Schwindel, geistige Verwirrung oder Volumenüberlastung wie Gewichtszunahme oder Schwellung der unteren Extremitäten. 4. Objektiver Nachweis einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz, bestehend aus (i) mindestens zwei Ergebnissen aus körperlichen Untersuchungen oder (ii) dem Ergebnis aus einer körperlichen Untersuchung und mindestens einem laborbezogenen Kriterium. 5. Beginn oder Intensivierung einer Herzinsuffizienz-Therapie. Bei ausschließlich oralen Diuretika muss die Dauer der stationären Behandlung mindestens 24 Stunden betragen. Für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ wurden folgende Ereignisse gezählt (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)): 1. Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts 2. Plötzlicher Herztod 3. Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz 4. Tod aufgrund eines Schlaganfalls 5. Tod aufgrund eines kardiovaskulären Eingriffs 6. Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung 7. Tod aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache (nicht in den o. g. Ereignissen enthalten, aber mit einer spezifischen, bekannten Ursache, z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskulärer Tod oder HHF 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**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-49: Ergebnisse für Kardiovaskulärer Tod oder HHF aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Kardiovaskulärer Tod oder HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
HR [95%-KI][a]	0,75 [0,65; 0,86]	
p-Wert[a]	<0,0001	
Kardiovaskulärer Tod		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
HR [95%-KI][a]	0,92 [0,75; 1,12]	
p-Wert[a]	0,4133	
HHF		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
HR [95%-KI][a]	0,69 [0,59; 0,81]	
p-Wert[a]	<0,0001	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

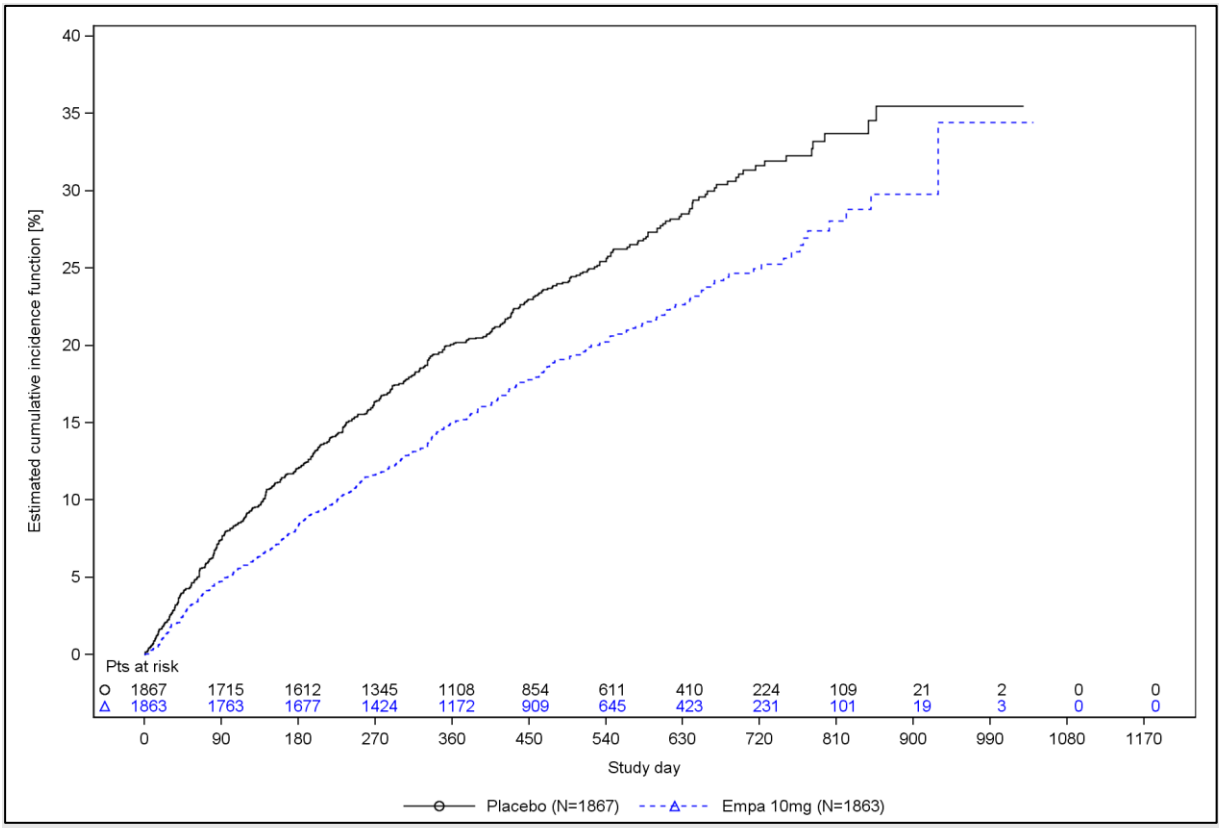


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF

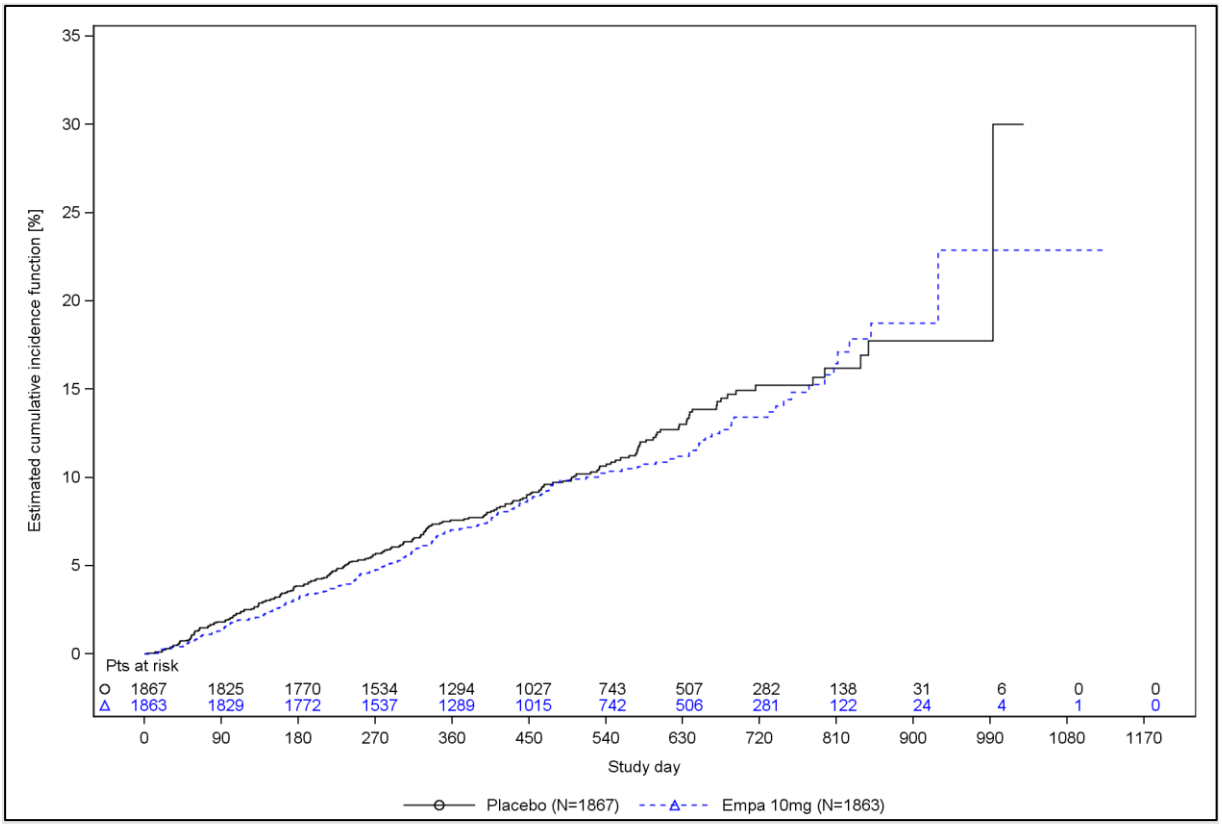


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod

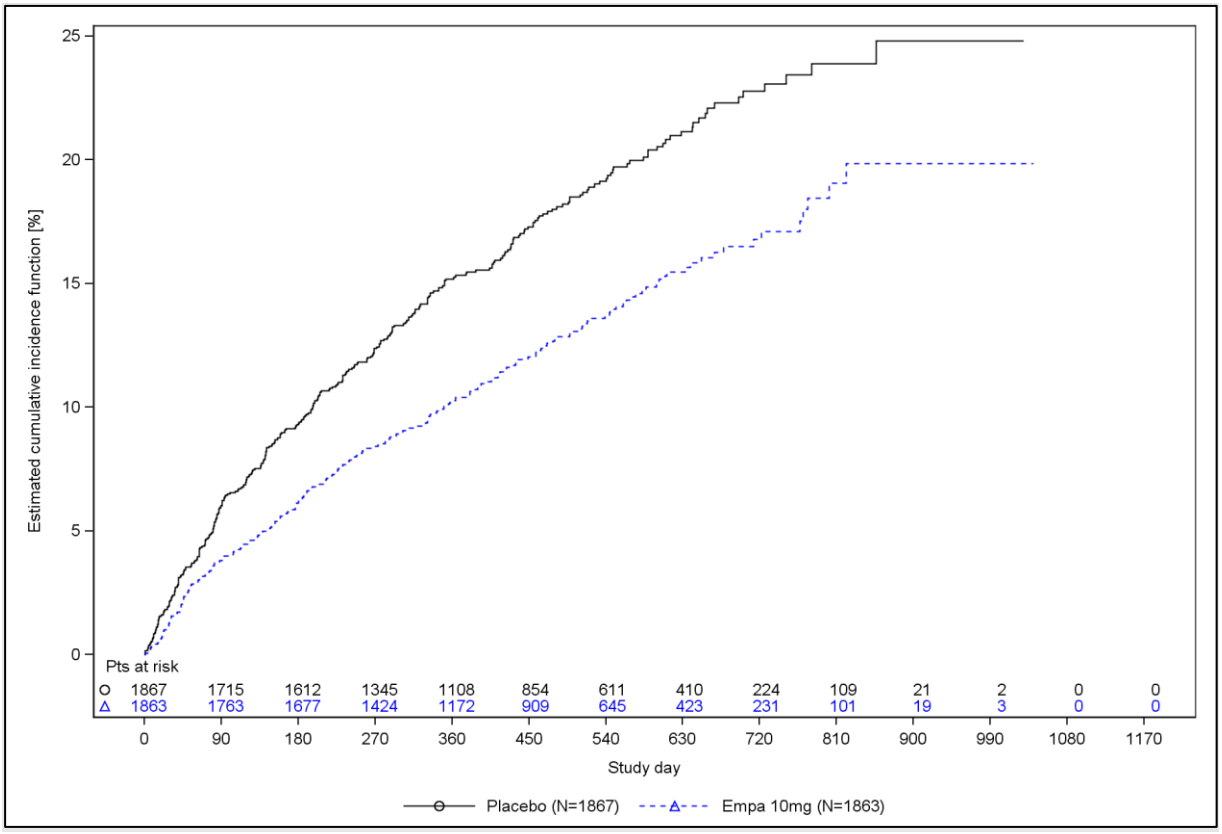


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF

In der Analyse des primären Endpunktes Kardiovaskulärer Tod oder HHF zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines Zielereignisses war im Empagliflozin-Arm um 25% geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-49 und Abbildung 15). Dabei zeigen sich für die Einzelkomponenten gleichgerichtete Effekte (siehe Tabelle 4-37 und Tabelle 4-46).

4.3.1.3.1.2.5 MACE-3 – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von MACE-3

Studie	Operationalisierung
EMPERO R-Reduced	MACE-3 Kombinierter Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten[a]: Zeit bis zum ersten Auftreten von • adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder • adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder • adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt[b]. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)). Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
a: Die Ergebnisse der zugehörigen Komponenten sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1.2 („Kardiovaskulärer Tod“), 4.3.1.3.1.2.6 („Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“) und 4.3.1.3.1.2.7 („Nicht-tödlicher Schlaganfall“) dargestellt. b: ohne stumme Myokardinfarkte eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE: Major adverse cardiovascular event	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials MACE-3 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**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-52: Ergebnisse für MACE-3 aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **MACE-3**[a]	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	232 (12,4)	228 (12,2)
HR [95%-KI][b]	0,98 [0,82; 1,18]	
p-Wert[b]	0,8296	

a: Die Ergebnisse der zugehörigen Komponenten sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1.2 („Kardiovaskulärer Tod“), 4.3.1.3.1.2.6 („Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“) und 4.3.1.3.1.2.7 („Nicht-tödlicher Schlaganfall“) dargestellt.

b: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE: Major adverse cardiac event; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

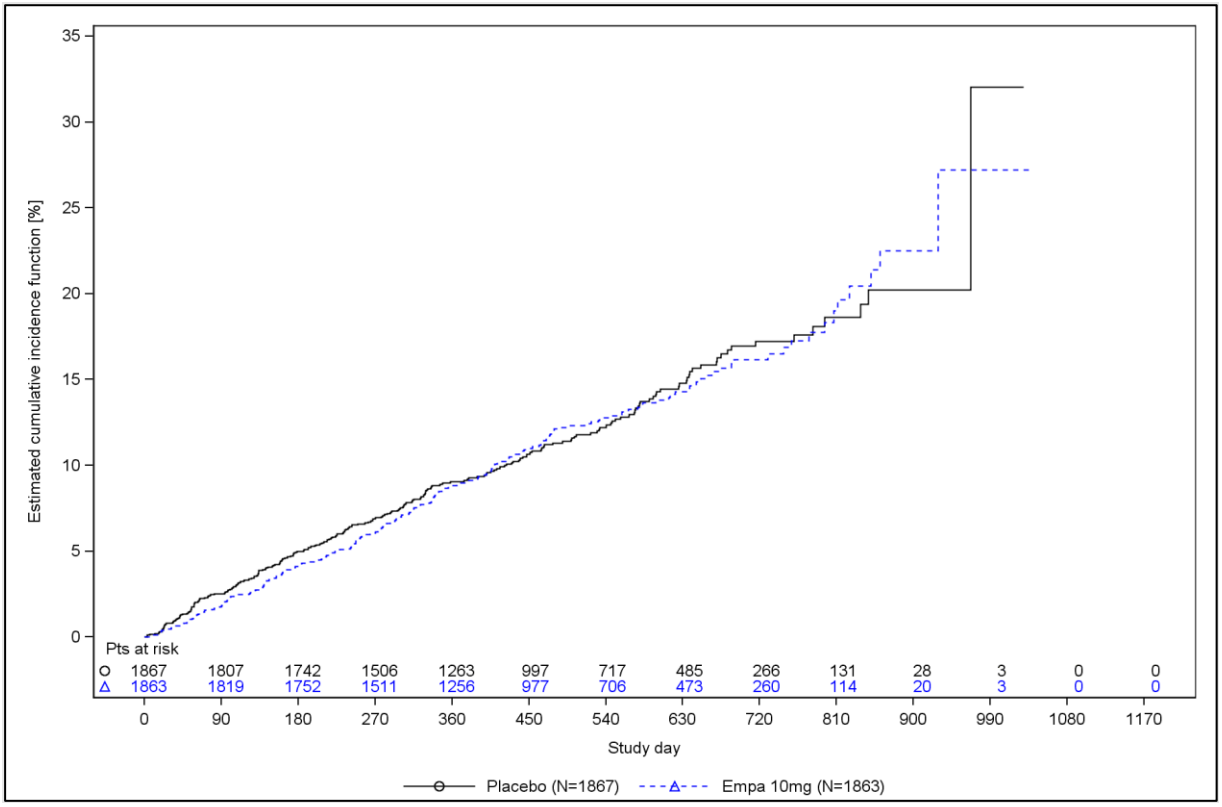


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3

Für den kombinierten Endpunkt MACE-3 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-52). Dies gilt gleichermaßen für die Einzelkomponenten von MACE-3, das heißt Kardiovaskulärer Tod (Tabelle 4-37), Myokardinfarkt (nicht tödlich, Tabelle 4-55) sowie Schlaganfall (nicht tödlich, Tabelle 4-56).

4.3.1.3.1.2.6 Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts[a]. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)). Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
a: ohne stumme Myokardinfarkte eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-55: Ergebnisse für Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (1,0)	19 (1,0)
HR [95%-KI][a]	1,04 [0,54; 1,98]	
p-Wert[a]	0,9169	
Tödlicher Myokardinfarkt[b]		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (0,1)	3 (0,2)
HR [95%-KI][a]	1,51 [0,25; 9,10]	
p-Wert[a]	0,6504	
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt[b]		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (0,9)	16 (0,9)
HR [95%-KI][a]	0,98 [0,49; 1,96]	
p-Wert[a]	0,9451	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Ohne stumme Myokardinfarkte.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

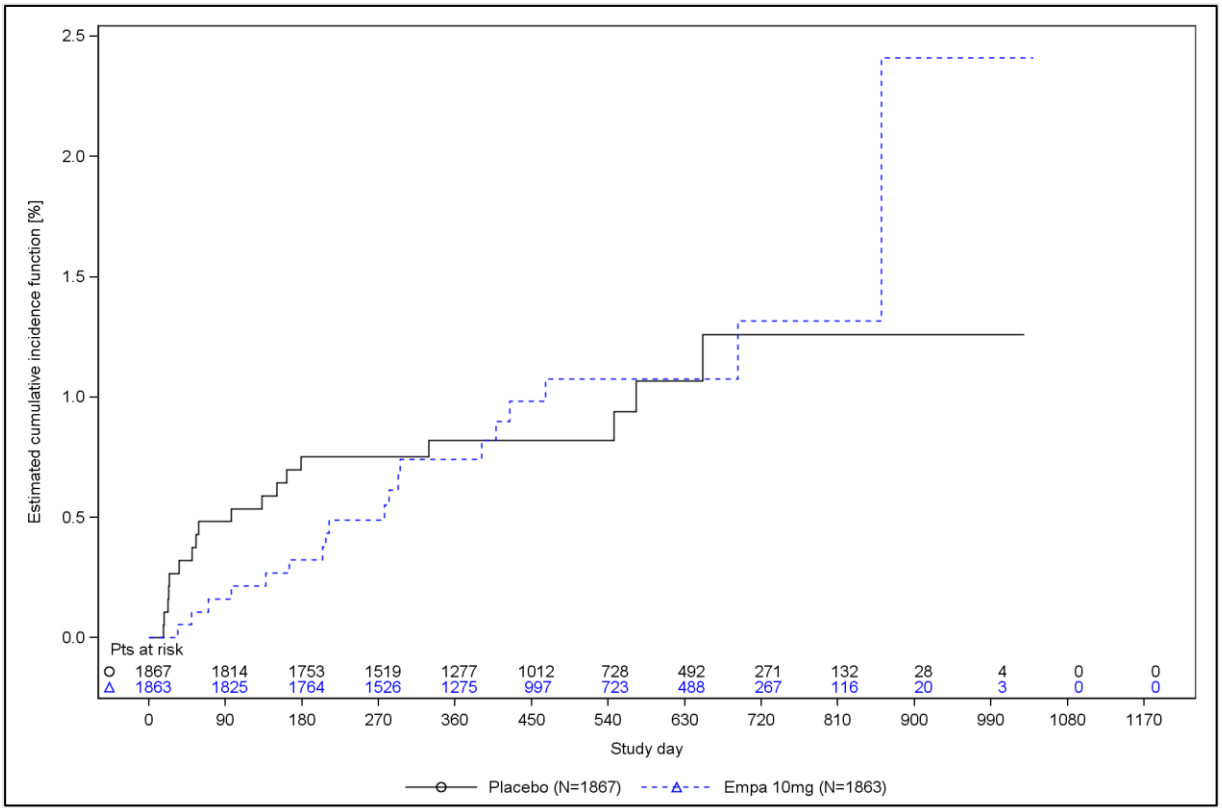


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

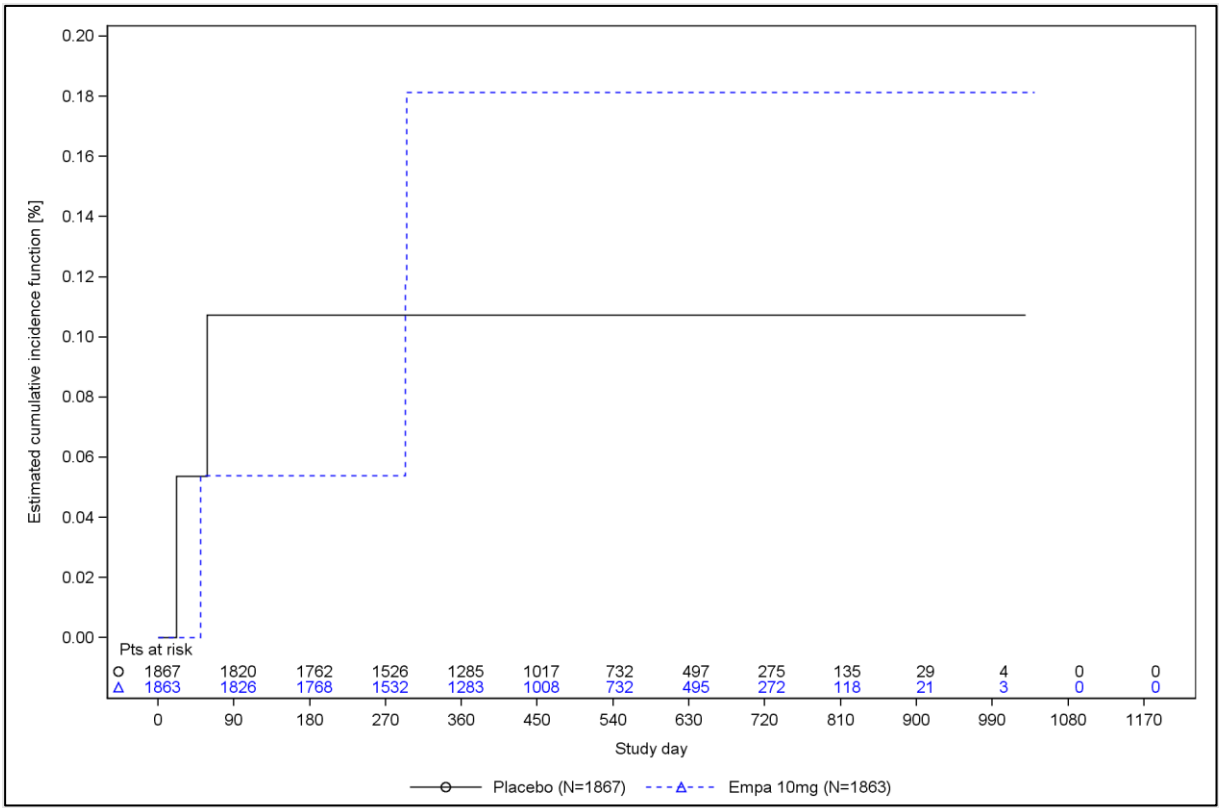


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tödlicher Myokardinfarkt

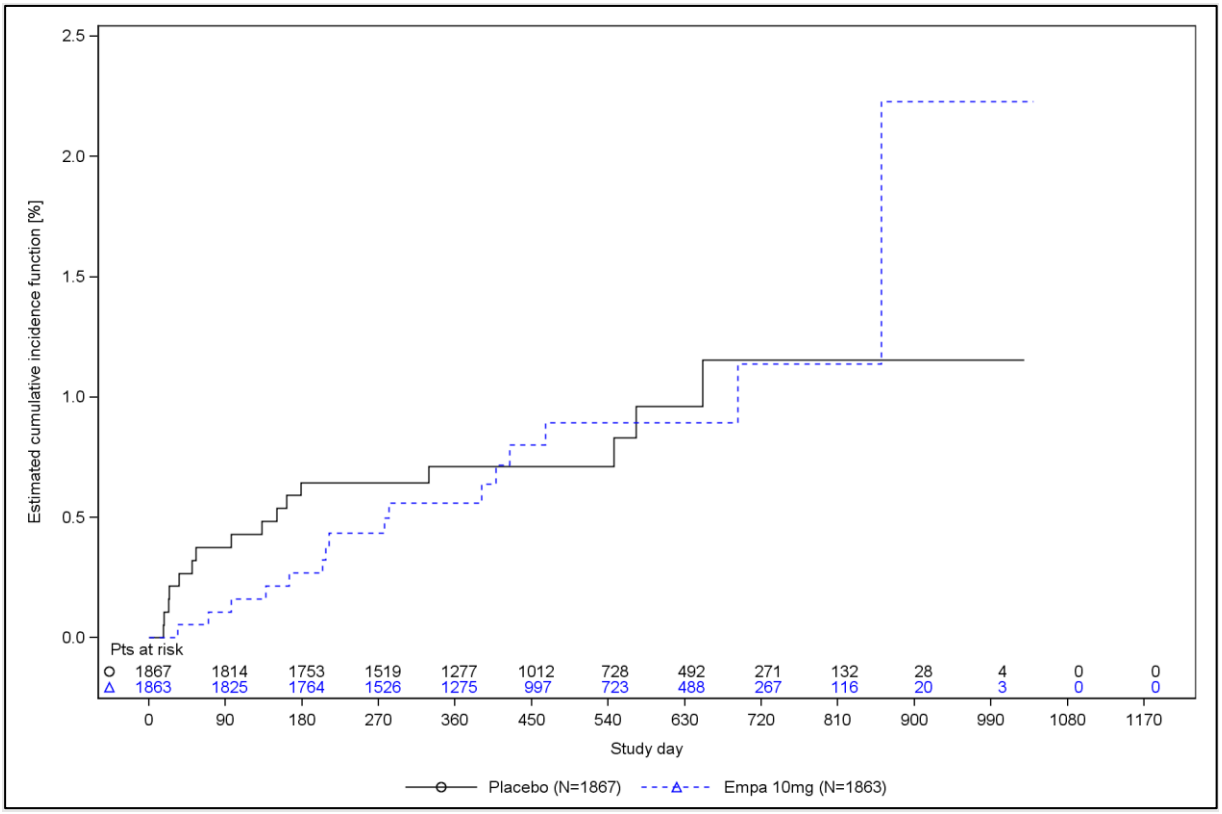


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-55).

4.3.1.3.1.2.7 Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)). Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-58: Ergebnisse für Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (1,9)	40 (2,1)
HR [95%-KI][a]	1,13 [0,72; 1,78]	
p-Wert[a]	0,5913	
Tödlicher Schlaganfall		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (0,6)	6 (0,3)
HR [95%-KI][a]	0,50 [0,19; 1,35]	
p-Wert[a]	0,1722	
Nicht-tödlicher Schlaganfall		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (1,3)	34 (1,8)
HR [95%-KI][a]	1,40 [0,83; 2,37]	
p-Wert[a]	0,2056	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

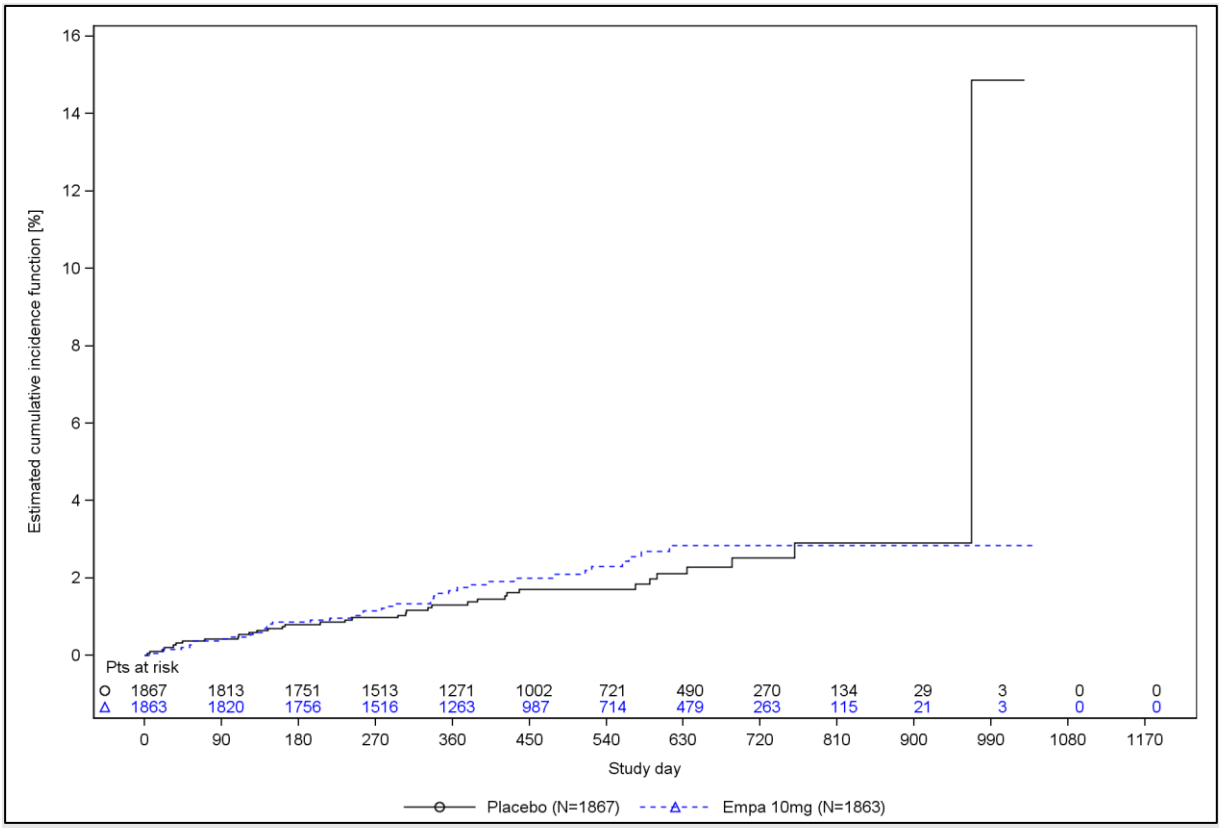


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

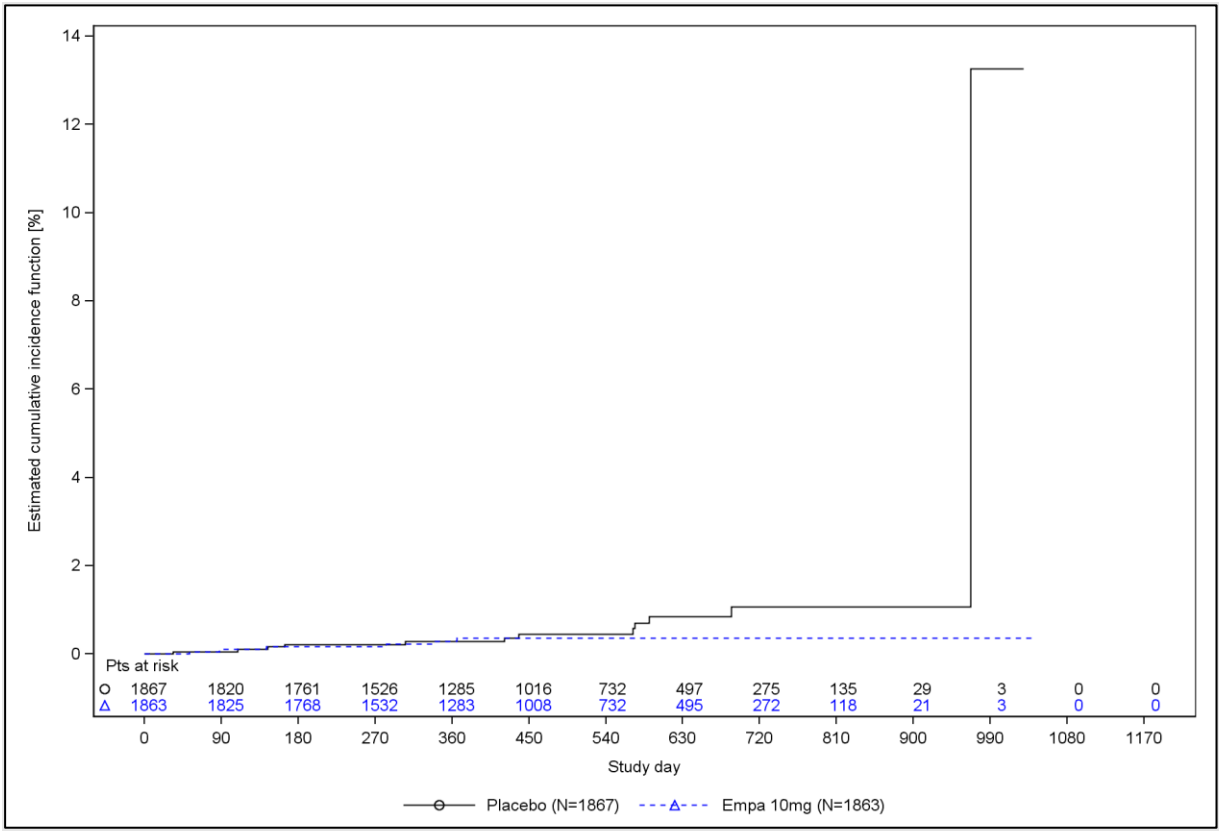


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Tödlicher Schlaganfall

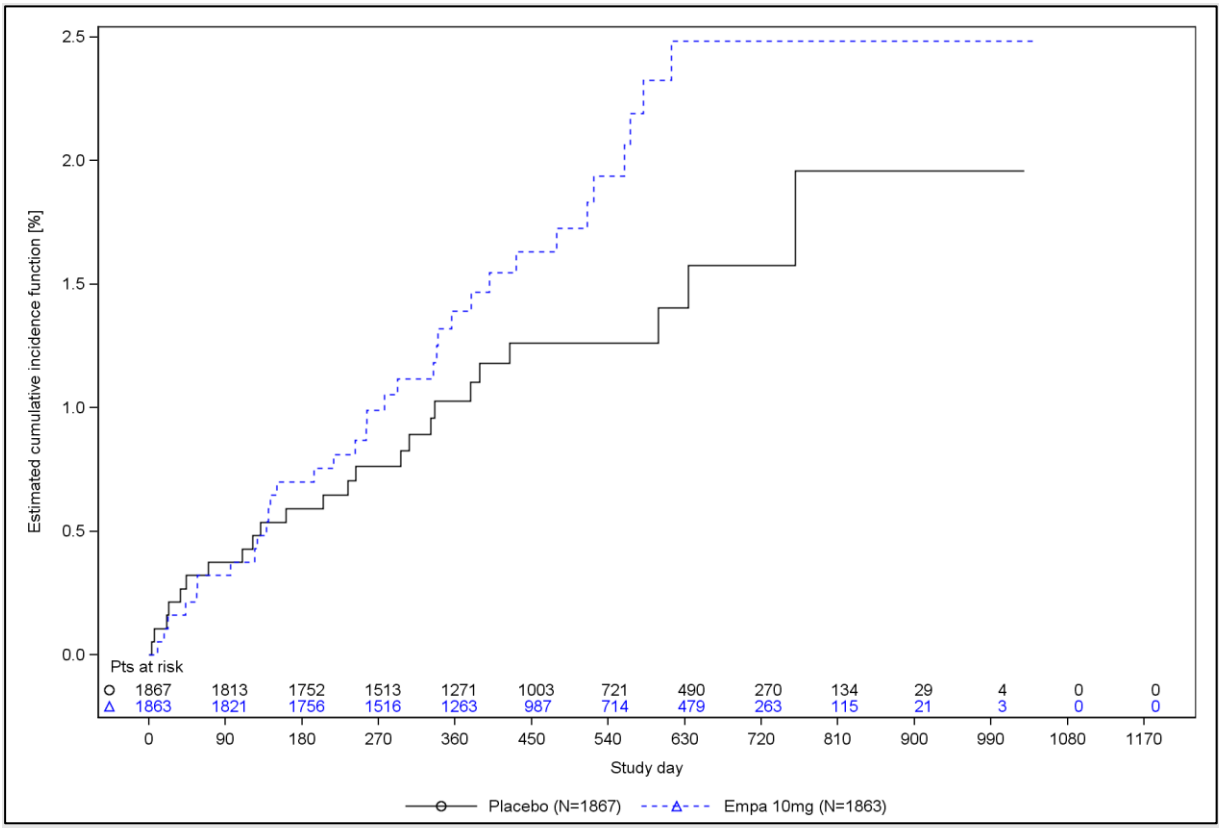


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nicht-tödlicher Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-56).

4.3.1.3.1.2.8 Transitorische ischämische Attacke – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Transitorische ischämische Attacke

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Transitorische ischämische Attacke Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)). Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transitorische ischämische Attacke 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-61: Ergebnisse für Transitorische ischämische Attacke aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Transitorische ischämische Attacke**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (0,4)	7 (0,4)
HR [95%-KI][a]	0,98 [0,34; 2,81]	
p-Wert[a]	0,9725	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

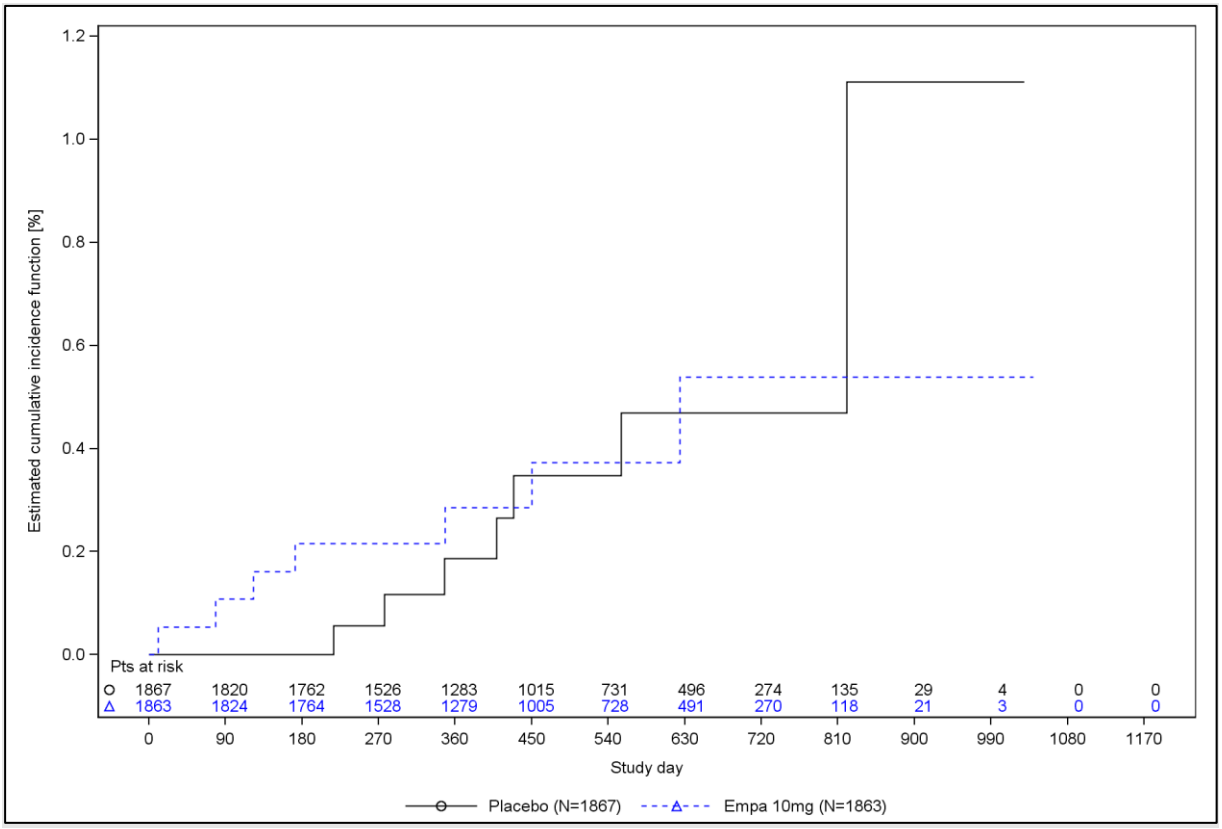


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Transitorische ischämische Attacke

Für den Endpunkt Transitorische ischämische Attacke ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-61).

4.3.1.3.1.2.9 Vorhofflimmern – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Vorhofflimmern

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Vorhofflimmern Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns (EKG-Befund oder UE mit MedDRA Preferred Term „atrial fibrillation“). Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf allen Patienten ohne Vorhofflimmern[a]. Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
a: Kein Vorhofflimmern in der Anamnese oder zu Studienbeginn (gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn) eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

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-: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vorhofflimmern 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-63: Ergebnisse für Vorhofflimmern aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Vorhofflimmern**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N[a]	1.162	1.199
Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (5,1)	47 (3,9)
HR [95%-KI][b]	0,73 [0,50; 1,07]	
p-Wert[b]	0,1105	

a: Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese oder zu Studienbeginn (gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn)

b: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

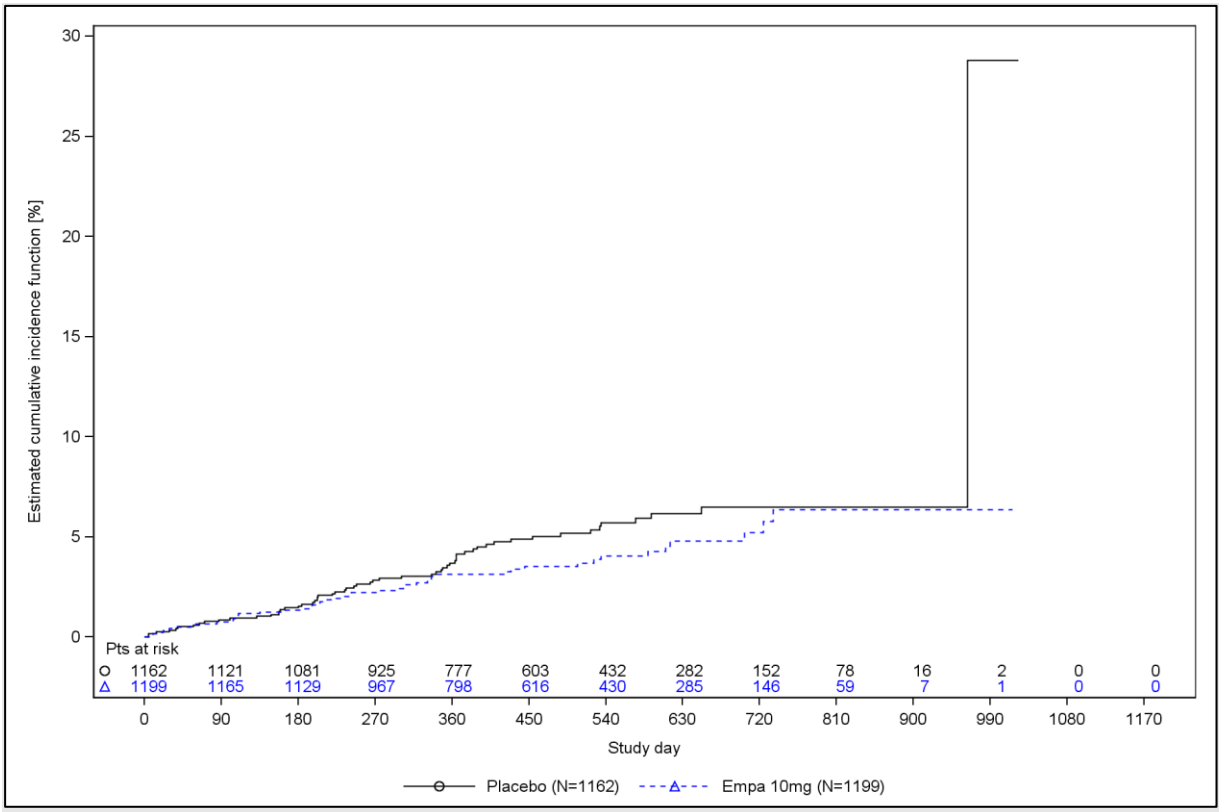


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern

Für den Endpunkt Vorhofflimmern ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-63).

4.3.1.3.1.2.10 Renale Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Kombinierter renaler Endpunkt Kombinierter Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten: Zeit bis zum ersten Auftreten von • Chronische Dialyse (mind. zweimal wöchentlich für mindestens 90 Tage) • Nierentransplantation • anhaltende[a] eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline-eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) oder anhaltende[a] eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline-eGFR <30 ml/min/1,73 m²) • anhaltende[a] Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40% Akute Nierenschädigung Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung gemäß MedDRA Preferred Term („acute kidney injury“). Neigung der eGFR Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Neigung (slope) der eGFR-Änderung zu Baseline. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) bzw. für den Endpunkt Neigung der eGFR auf dem „Treated set“ (alle Patienten mit mindestens eine Dosis der Studienmedikation) . Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für den Endpunkt Neigung der eGFR erfolgte mittels eines Random-Intercept Random-Slope-Modells mit den Faktoren Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Interaktion „eGFR-Wert zu Studienbeginn*Zeit“, Interaktion „Behandlung*Zeit“ und Behandlung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).
a: bestimmt durch zwei oder mehr konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

4.3.1.3.1.2.10.1 Kombinierter renaler Endpunkt

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Kombinierter renaler Endpunkt EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Kombinierter renaler Endpunkt**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (3,1)	30 (1,6)
HR [95%-KI][a]	0,50 (0,32; 0,77)	
p-Wert[a]	0,0019	
Chronische Dialyse		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863

EMPEROR-Reduced **Kombinierter renaler Endpunkt**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (0,5)	4 (0,2)
HR [95%-KI][a]	0,46 [0,14; 1,52]	
p-Wert[a]	0,2054	
Nierentransplantation		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0)	0 (0)
HR [95%-KI][a]	1,00 [1,00; 1,00]	
p-Wert[a]	nicht berechnet	
Anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) oder **Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²)**		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (0,2)	2 (0,1)
HR [95%-KI][a]	0,31 [0,05; 1,87]	
p-Wert[a]	0,2024	
Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%		
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	50 (2,7)	27 (1,4)
HR [95%-KI][a]	0,52 [0,33; 0,83]	
p-Wert[a]	0,0063	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

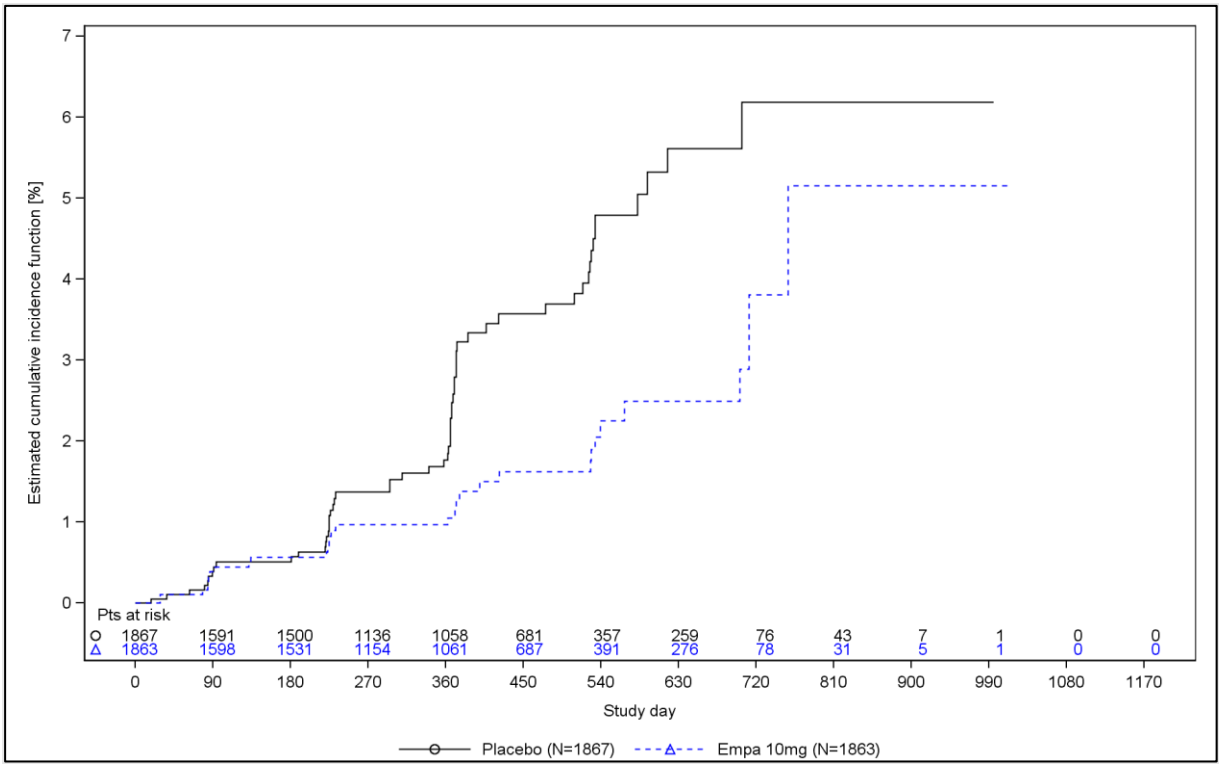


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kombinierter renaler Endpunkt

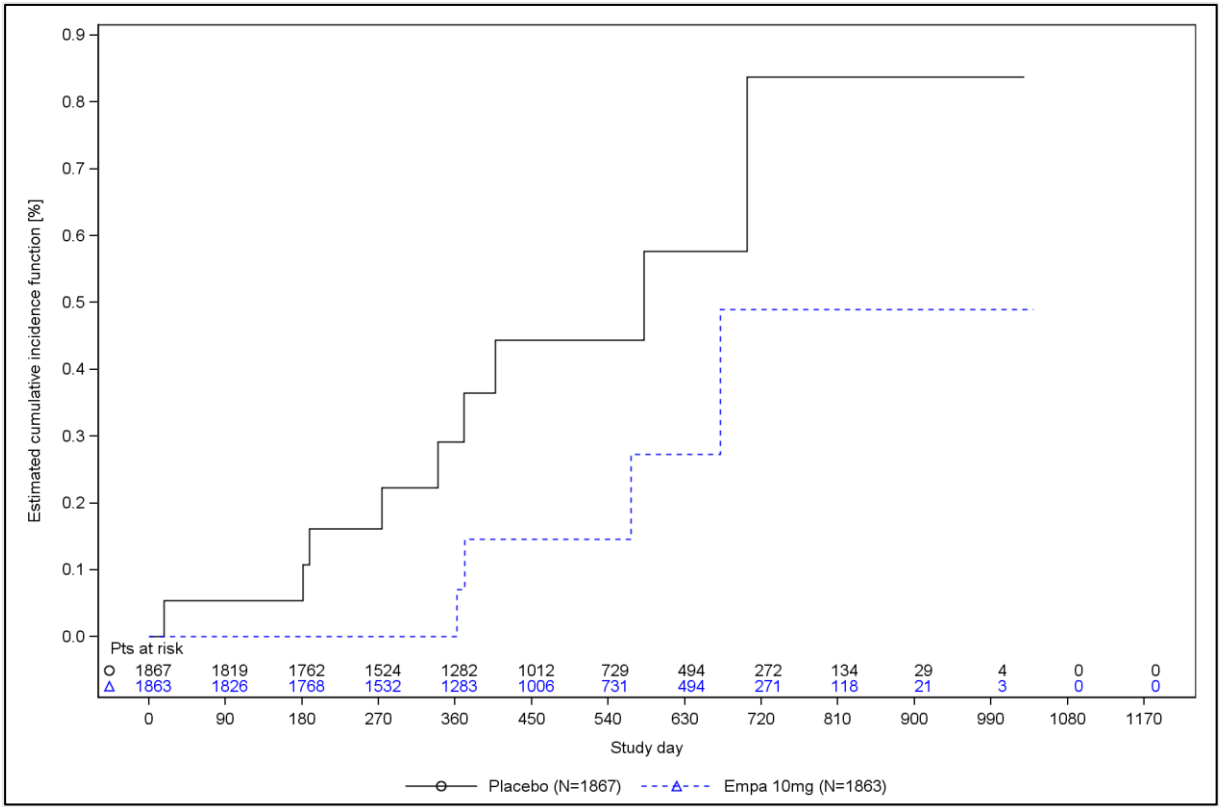


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Chronische Dialyse

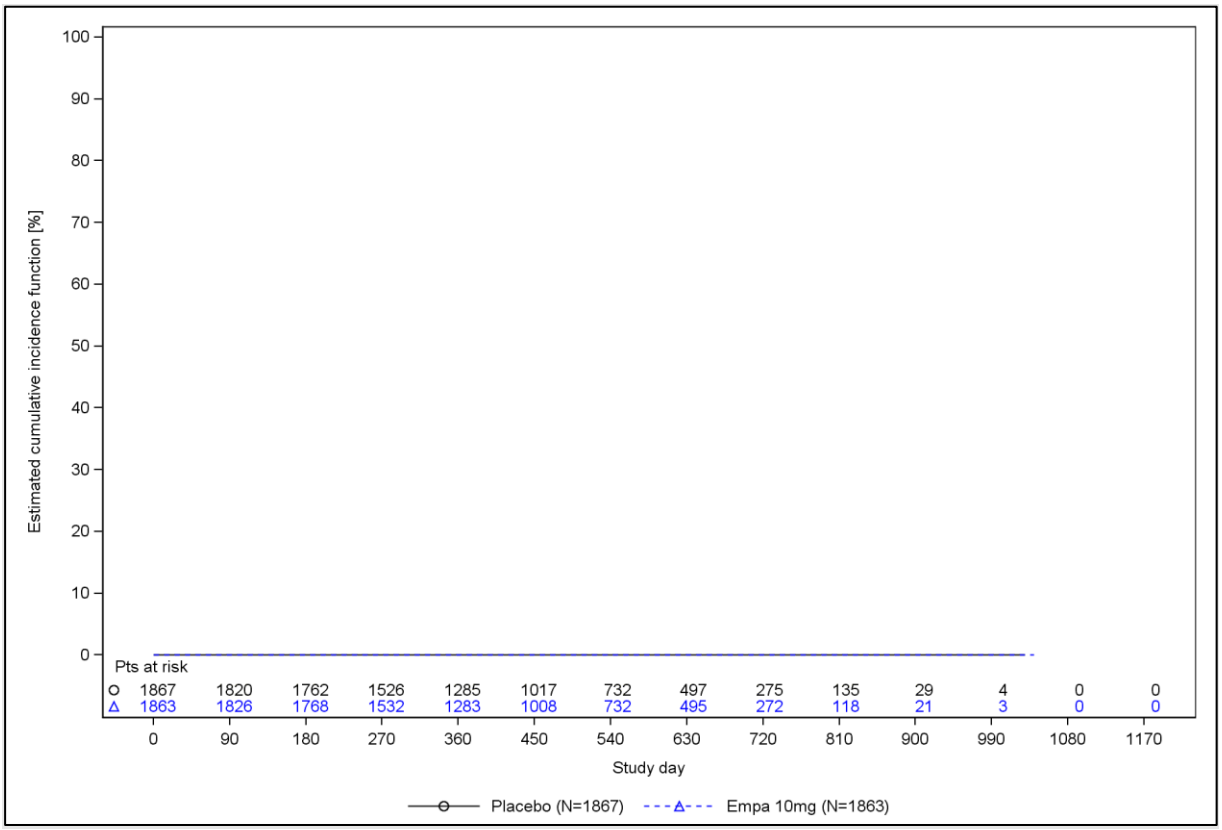


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nierentransplantation

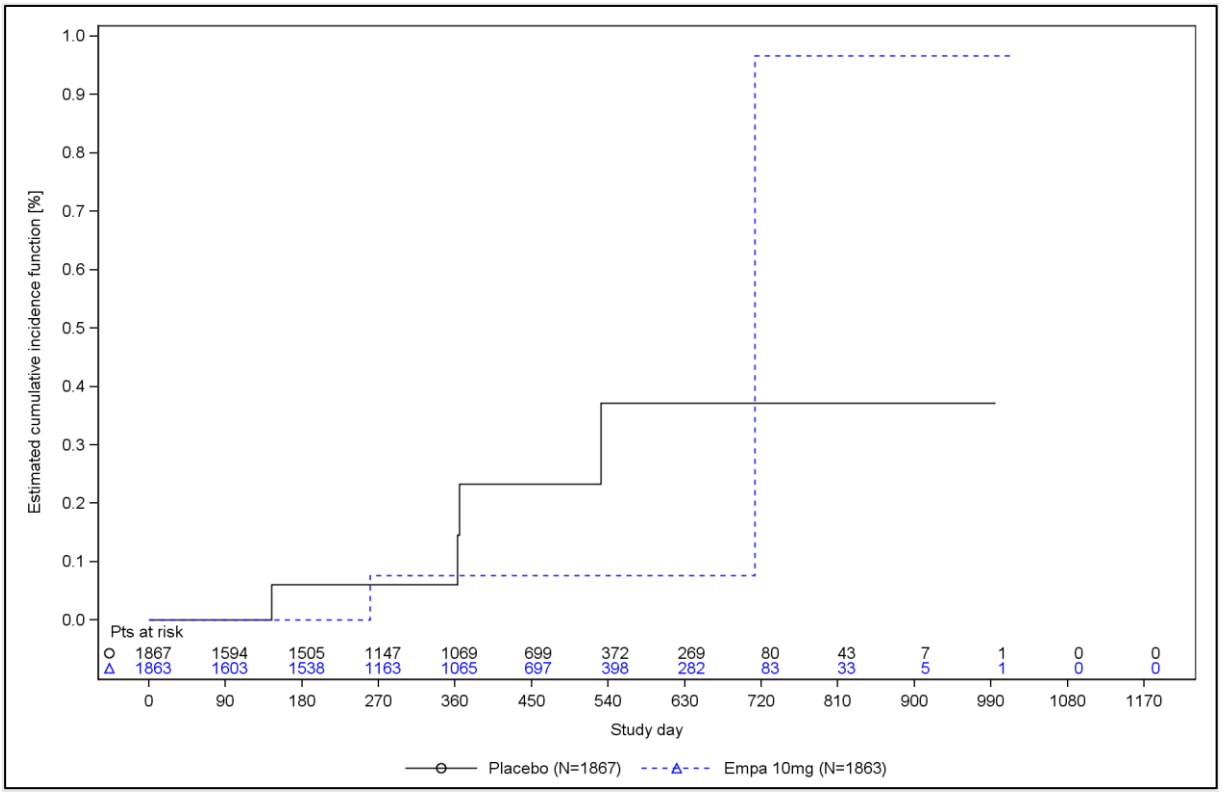


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) oder Anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²)

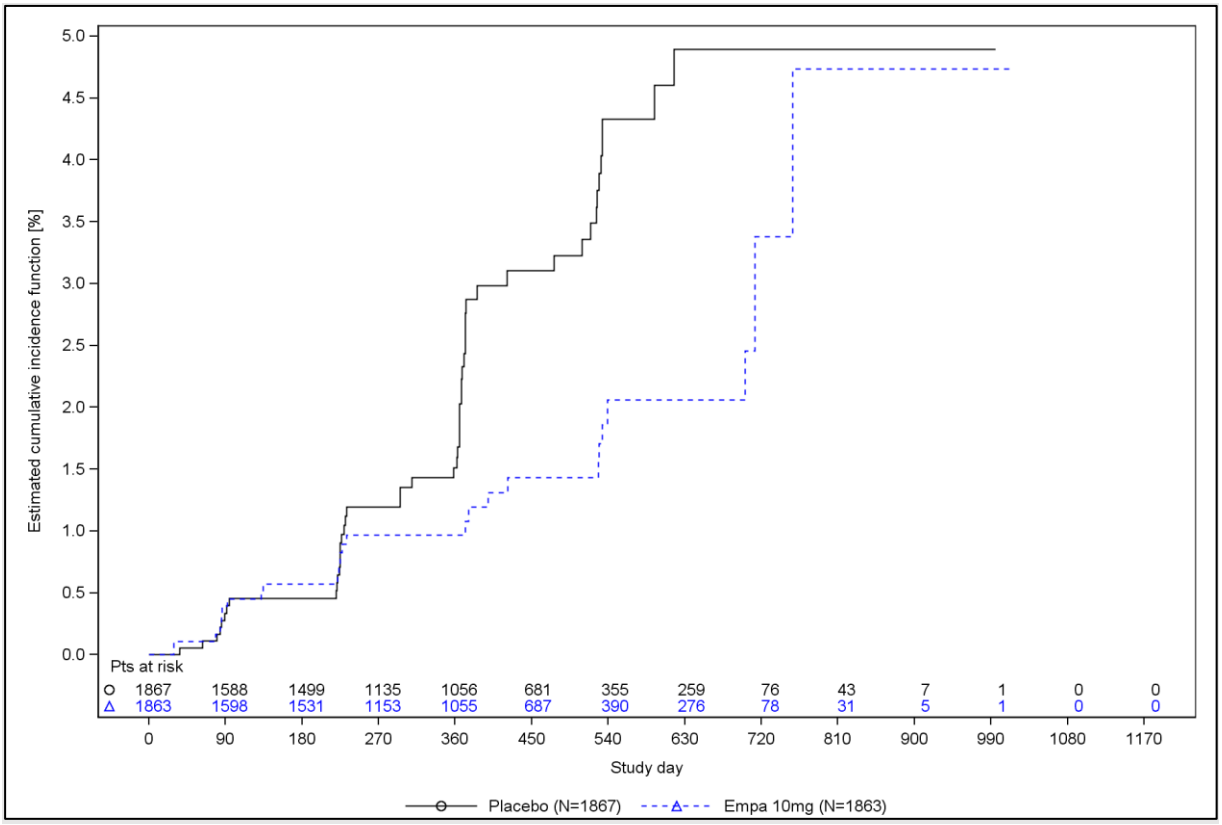


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%

Für den kombinierten renalen Endpunkt zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines Zielereignisses war im Empagliflozin-Arm um 50% niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-66).

Die Analyse von Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40% zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Das Risiko für eine Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40% war im Empagliflozin-Arm um 48% niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-66).

4.3.1.3.1.2.10.2 Akute Nierenschädigung

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Akute Nierenschädigung aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Akute Nierenschädigung (Preferred Term)**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.867	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	67 (3,6)	46 (2,5)
HR [95%-KI][a]	0,66 [0,45; 0,96]	
p-Wert[a]	0,0315	

a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

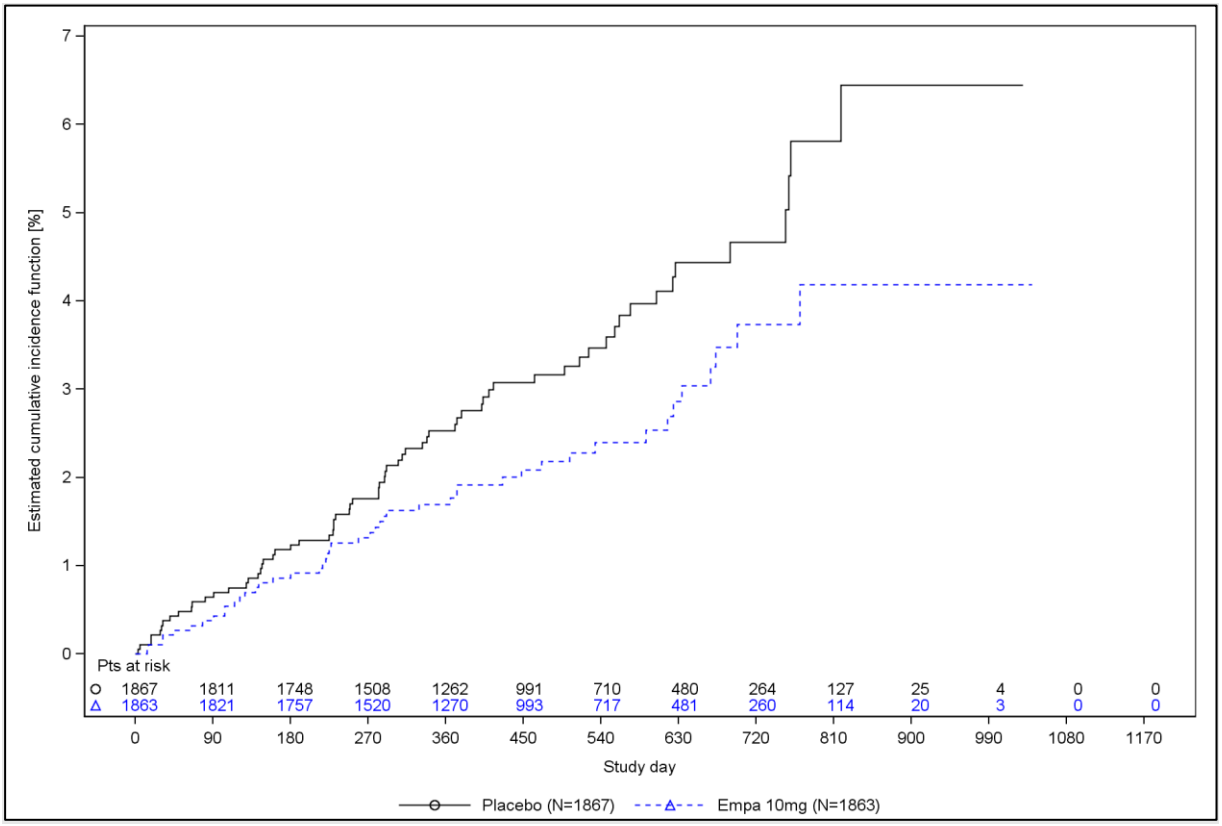


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung

In der Analyse des Endpunktes Akute Nierenschädigung (Preferred Term) zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. Das Risiko für Akute Nierenschädigung war im Empagliflozin-Arm um 34% niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-67).

4.3.1.3.1.2.10.3 Neigung der eGFR

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Baseline aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Baseline**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
y-Achsenabschnitt [95%-KI]	-0,949 [-1,315; -0,583]	-3,024 (-3,387; -2,661)
Neigung (/Jahr) [95%-KI]	-2,278 [-2,728; -1,828]	-0,546 (-0,991; -0,101)
Unterschied Empagliflozin – Placebo [95%-KI][a] [99%-KI][a,b]	1,733 [1,100; 2,366] [0,669; 2,796]	
p-Wert[a]	<0,0001	

a: Random-Intercept Random-Slope -Modell mit den Faktoren Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Interaktion „eGFR-Wert zu Studienbeginn*Zeit“, Interaktion „Behandlung*Zeit“ und Behandlung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

b: Zweiseitiges Alpha-Niveau von 0,001

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion;N: Anzahl ausgewerteter Patienten

In der Analyse des Endpunktes Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Baseline zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Placebo. Empagliflozin verlangsamte die Abnahme der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) über die Zeit mit einem Unterschied von 1,733 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo (Tabelle 4-68).

4.3.1.3.1.2.11 Entwicklung eines Diabetes mellitus

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Entwicklung eines Diabetes mellitus

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Reduced	Entwicklung eines Diabetes mellitus Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (definiert als HbA_{1c} ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert) Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie noch ohne Ereignis waren bzw. ab dem jeweiligen Tag des Studienabschlusses zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf allen Patienten mit Prädiabetes[a]. Die Auswertung erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
a: kein Diabetes mellitus in der Vergangenheit und kein HbA_{1c} ≥6,5% vor Beginn der Studienbehandlung sowie HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5% eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin	

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entwicklung eines Diabetes mellitus 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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 4-71: Ergebnisse für Entwicklung eines Diabetes mellitus aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Entwicklung eines Diabetes mellitus**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N[a]	636	632
Patienten mit Ereignis, n (%)	80 (12,6)	71 (11,2)
HR [95%-KI]	0,86 [0,62; 1,19]	
p-Wert	0,3576	

a: Patienten mit Prädiabetes (kein Diabetes mellitus in der Vergangenheit und kein HbA_{1c} ≥6,5% vor Beginn der Studienbehandlung sowie HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%)

b: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

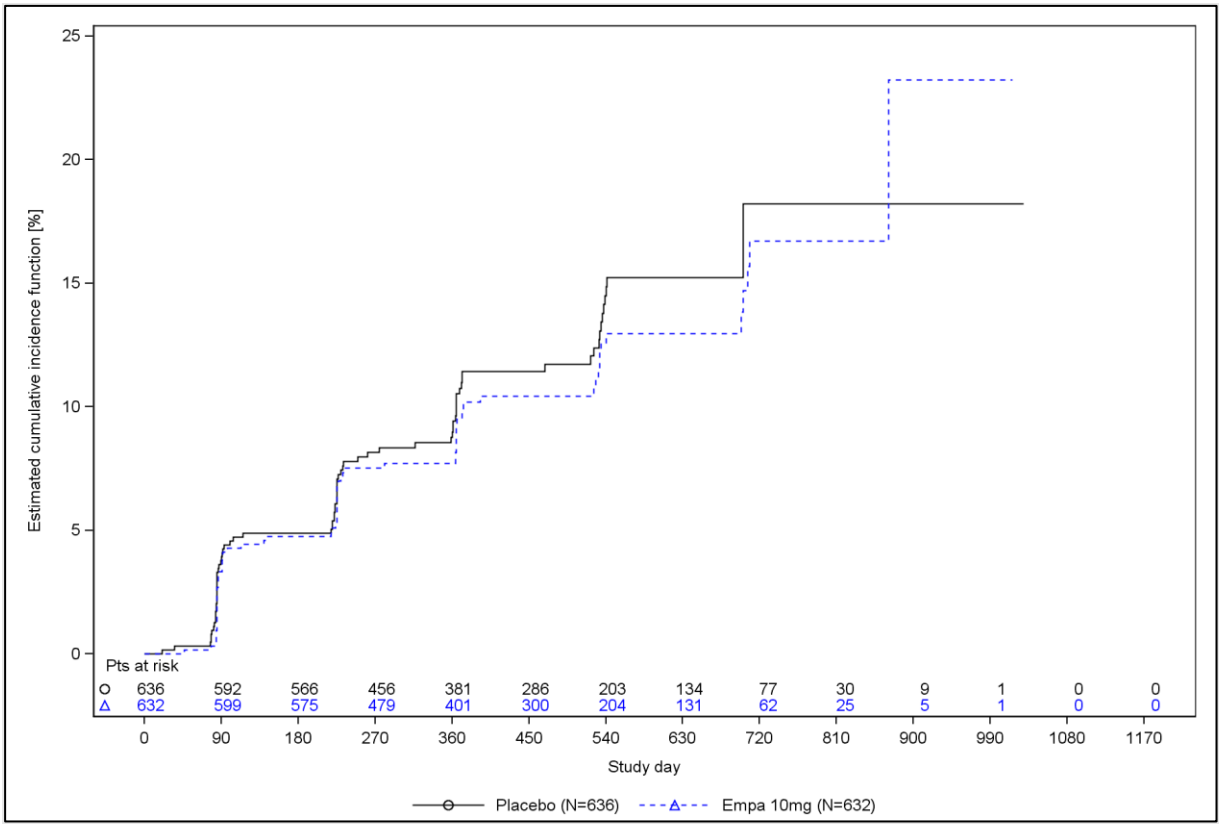


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus

Für den Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-71).

4.3.1.3.1.2.12 Sechs-Minuten-Gehstrecke

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sechs-Minuten-Gehstrecke

Studie	Operationalisierung
SUGAR-DM-HF	Mittlere Veränderung der Strecke (in Metern), die in sechs Minuten zurückgelegt wurde, zu Woche 36 gegenüber Studienbeginn
EMPA-TROPISM	Mittlere Veränderung der Strecke (in Metern), die in sechs Minuten zurückgelegt wurde, zu Monat 6 gegenüber Studienbeginn

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sechs-Minuten-Gehstrecke 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
SUGAR-DM-HF	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EMPA-TROPISM	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

SUGAR-DM-HF

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

EMPA-TROPISM

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse entstammen aus veröffentlichen Daten von Studien Dritter (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Daher konnten für die vorliegende Nutzenbewertung mangels notwendiger Daten keine Responder- oder MMRM-Analysen durchgeführt werden. Die verfügbaren Ergebnisse werden aus Transparenz und Vollständigkeitsgründen berichtet.

Aus der Studie SUGAR-DM-HF lagen Daten zu 42 von 53 randomisierten Patienten des Placebo-Arms und 35 von 52 randomisierten Patienten des Empagliflozin-Arms vor (Lee et al., 2021b).

Aus der Studie EMPA-TROPISM lagen Daten zu je 40 von insgesamt 42 randomisierten Patienten aus beiden Studienarmen vor (Santos-Gallego et al., 2021a).

4.3.1.3.1.2.12.1 SUGAR-DM-HF

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sechs-Minuten-Gehstrecke (ANCOVA) aus SUGAR-DM-HF

SUGAR-DM-HF **Sechs-Minuten-Gehstrecke**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	42	35
Studienbeginn		
Mittelwert in Metern (SD)	353,5 (93,8)	360,2 (105,8)
Woche 36		
Anzahl Patienten, N	42	35

SUGAR-DM-HF **Sechs-Minuten-Gehstrecke**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Mittelwert in Metern (SD)	387,1 (109,9)	385,7 (86,9)
Veränderung zu Studienbeginn in Metern	33,6 (50,7)	25,4 (60,5)
Mittlere Differenz in Metern [95%-KI]; p-Wert[a]	-9,9 [-34,4; 14,7]; p=0,43	
a: ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren (Alter und Diabetesstatus) ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Für den Endpunkt Sechs-Minuten-Gehstrecke in SUGAR-DM-HF ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-74). Es wurde in beiden Behandlungsarmen keine Leistungsverbesserung bezüglich Sechs-Minuten-Gehstrecke festgestellt.

4.3.1.3.1.2.12.2 EMPA-TROPISM

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sechs-Minuten-Gehstrecke (LMM) aus EMPA-TROPISM

EMPA-TROPISM **Sechs-Minuten-Gehstrecke**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	40	40
Studienbeginn		
Mittelwert in Metern (SD)	451,8 (100,6)	419,8 (93,4)
Monat 6		
Anzahl Patienten, N	40	40
Mittelwert in Metern (SD)	417,3 (110,9)	501,3 (100,0)
Veränderung zu Studienbeginn in Metern	-34,5 (68,3)	81,6 (63,8)
Mittlere Differenz in Metern [95%-KI][a]; p-Wert[a]	k. A.[c]; p<0,001	
Hedges‘ g [95%-KI][b]	1,74 [1,23; 2,25]	
a: LMM mit Behandlung und Zeit als Kovariaten sowie Interaktionsterm Behandlung*Zeit; p-Wert aus Log-Likelihood-Ratio-Test für Interaktionsterm b: Eigene Berechnung c: Kein Effektmaß in Publikation angegeben (Santos-Gallego et al., 2021a). KI: Konfidenzintervall; LMM: Lineares gemischtes Modell; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Für den Endpunkt Sechs-Minuten-Gehstrecke in EMPA-TROPISM ergab sich eine signifikante Verbesserung zugunsten des Empagliflozin-Arms (siehe Tabelle 4-75). Das ermittelte Hedges‘ g befindet sich außerhalb des Irrelevanzbereichs.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

4.3.1.3.1.3.1 KCCQ – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von KCCQ

Studie	Operationalisierung
EMPEROR -Reduced	Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen bestehend aus 23 Items zur Selbsteinschätzung von Herzinsuffizienz-Patienten hinsichtlich ihres Gesundheitszustands und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei werden die folgenden 6 Domänen untersucht, die zu verschiedenen Summenscores zusammengefasst werden: • Symptome (7 Items): Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) • Körperliche Einschränkung (6 Items) • Lebensqualität (3 Items) • Soziale Einschränkung (4 Items) • Selbstwirksamkeit (2 Items) • Symptomstabilität (1 Item) Total Symptom Score (TSS) Clinical Summary Score (CSS) Overall Summary Score (OSS) Es wurden Responderanalysen für die Summenscores OSS, CSS und TSS mit dem präspezifiziertem Responsekriterium 5 Punkte als • „Verschlechterung um ≥5 Punkte“, • „Verbesserung um ≥5 Punkte“ und • „Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)“ zum präspezifizierten Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt. Aufgrund der ereignisgesteuerten Studiendauer erfolgten die Visiten EOT und „Studienende (nach Follow-up)“ für jeden Patienten nach einer unterschiedlich langen Beobachtungs- bzw. Behandlungsdauer. Der Auswertungszeitpunkt 52 Wochen ermöglicht eine konsistente Analyse dieses Endpunkts bei ausreichend hoher Rücklaufquote (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1). Für fehlende Werte zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen wurde für alle Patienten der letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (LOCF). Die o. g. Responderanalysen wurden zusätzlich mit dem Responsekriterium 15 Punkte durchgeführt. Die zugehörigen Ergebnisse inkl. Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G. Die Werte im Studienverlauf werden für alle Domänen/Summenscores ergänzend mittels MMRM-Analyse (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt. Die zugehörigen Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Das Relative Risiko wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Das Odds Ratio wurde mittels logistischer Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Der KCCQ wurde während der Studie zu Woche 1 (Visite 2), Woche 12 (Visite 4), Woche 32 (Visite 6), Woche 52 (Visite 8), zur Visite zum Behandlungsende sowie zur Follow-up-Visite beim Studienende und nur bei den Patienten erhoben, in deren Sprache eine validierte Version

Studie	Operationalisierung
	des Fragebogens zur Verfügung stand. Patienten, für die keine validierte Version des Fragebogens in der jeweiligen Sprache verfügbar war, mussten den Fragebogen nicht ausfüllen
SUGAR-DM-HF	Mittlere Veränderung des TSS zu Woche 36 gegenüber Studienbeginn.
EMPA-TROPISM	• Responderanalysen für den Summenscore OSS Responsekriterium 5 Punkte als „Verbesserung um ≥5 Punkte“ • Mittlere Veränderung des OSS zu Monat 6 gegenüber Studienbeginn.
CSS: Clinical summary score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; TSS: Total symptom score; OSS: Overall summary score	

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUGAR-DM-HF	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EMPA-TROPISM	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

EMPEROR-Reduced

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Rücklaufquoten:

Der Anteil der Patienten, die den KCCQ-Fragebogen ausgefüllt haben, betrug zu den geplanten Erhebungszeitpunkten Woche 12, Woche 32 und Woche 52 jeweils mehr als 70% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns an der Erhebung teilnehmen konnten und nicht verstorben waren (siehe Tabelle 4-80). Nach Woche 52 betrug die Rücklaufquote knapp 60%. Zwischen den Behandlungsgruppen lässt sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten erkennen (siehe Tabelle 4-80). Der Anteil der imputierten Werte zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet sich um weniger als 1% bezogen auf die Summenscores (Tabelle 4-80). Somit liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 herangezogen, da dieser den längsten Erhebungszeitraum bei adäquaten Rücklaufquoten abbildet.

SUGAR-DM-HF

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft

EMPA-TROPISM

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

4.3.1.3.1.3.1.1 Rücklaufquoten für KCCQ

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten zum KCCQ aus der EMPEROR-Reduced Studie dargestellt.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - TSS - Rücklaufquote und imputierte Werte zu Woche 52**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Rücklaufquoten	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])
Studienbeginn	1.852/1.867 (99,2)	1.853/1.863 (99,5)
Woche 12	1.737/1.817 (95,6)	1.761/1.830 (96,2)
Woche 32	1.575/1.693 (93,0)	1.625/1.721 (94,4)
Woche 52	1.226/1.319 (92,9)	1.246/1.340 (93,0)
nach Woche 52	607/1.063 (57,1)	621/1.071 (58,0)
Imputierte Werte	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])
Woche 52	492/1.867 (26,4)	503/1.863 (27,0)

a: Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstorben sind und an der geplanten Erhebung theoretisch teilnehmen konnten.

b: Imputation des letzten verfügbaren Werts nach Studienbeginn (LOCF) in der Responderanalyse.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward; TSS: Total symptom score

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ-CSS aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - CSS - Rücklaufquote und imputierte Werte zu Woche 52**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Rücklaufquoten	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])
Studienbeginn	1.852/1.867 (99,2)	1.853/1.863 (99,5)
Woche 12	1.737/1.817 (95,6)	1.761/1.830 (96,2)
Woche 32	1.575/1.693 (93,0)	1.626/1.721 (94,5)
Woche 52	1.226/1.319 (92,9)	1.246/1.340 (93,0)
nach Woche 52	607/1.063 (57,1)	621/1.071 (58,0)
Imputierte Werte	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])
Woche 52	492/1.867 (26,4)	503/1.863 (27,0)

a: Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstorben sind und an der geplanten Erhebung theoretisch teilnehmen konnten.

b: Imputation des letzten verfügbaren Werts nach Studienbeginn (LOCF) in der Responderanalyse.

CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - OSS - Rücklaufquote und imputierte Werte zu Woche 52**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Rücklaufquoten	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])
Studienbeginn	1.852/1.867 (99,2)	1.853/1.863 (99,5)
Woche 12	1.737/1.817 (95,6)	1.761/1.830 (96,2)
Woche 32	1.575/1.693 (93,0)	1.626/1.721 (94,5)
Woche 52	1.226/1.319 (92,9)	1.246/1.340 (93,0)
nach Woche 52	607/1.063 (57,1)	621/1.071 (58,0)

Imputierte Werte	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])
Woche 52	492/1.867 (26,4)	503/1.863 (27,0)

a: Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstorben sind und an der geplanten Erhebung theoretisch teilnehmen konnten.

b: Imputation des letzten verfügbaren Werts nach Studienbeginn (LOCF) in der Responderanalyse.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward; OSS: Overall summary score

Aus der Studie SUGAR-DM-HF lagen Daten zu 51 von 53 randomisierten Patienten des Placebo-Arms und 44 von 52 randomisierten Patienten des Empagliflozin-Arms vor (Lee et al., 2021b).

Aus der Studie EMPA-TROPISM lagen Daten zu je 40 von insgesamt 42 randomisierten Patienten aus beiden Studienarmen vor (Santos-Gallego et al., 2021a).

4.3.1.3.1.3.1.2 Responderanalysen für KCCQ

Tabelle 4-81: Ergebnisse für KCCQ-CSS zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ-CSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Verschlechterung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	448 (26,2)	397 (22,8)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,820 [0,700; 0,961]; p=0,0143	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,865 [0,771; 0,971]; p=0,0135	
Verbesserung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	717 (42,0)	806 (46,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,232 [1,063; 1,428]; p=0,0055	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,095 [1,021, 1,175]; p=0,0112	
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.261 (73,8)	1.343 (77,2)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1.219 [1,040; 1,428]; p=0,0143	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1.047 [1,009; 1,087]; p=0,0162	

EMPEROR-Reduced KCCQ-CSS	Placebo	Empagliflozin
a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn)		

Tabelle 4-82: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced KCCQ-OSS	Placebo	Empagliflozin
Verschlechterung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	424 (24,8)	371 (21,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,808 [0,687; 0,950]; p=0,0098	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,853 [0,757; 0,962]; p=0,0096	
Verbesserung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	800 (46,8)	876 (50,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,194 [1,032, 1,381]; p=0,0168	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,072 [1,005, 1,144]; p=0,0349	
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.285 (75,2)	1.369 (78,7)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,237 [1,053; 1,455]; p=0,0098	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,048 [1,011; 1,086]; p=0,0113	
a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn); OSS: Overall summary score		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ-TSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Verschlechterung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	428 (25,0)	390 (22,4)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,862 [0,735; 1,012]; p=0,0694	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,896 [0,796; 1,008]; p=0,0671	
Verbesserung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	751 (43,9)	812 (46,7)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,146 [0,982; 1,337]; p=0,0835	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,043 [0,975; 1,116]; p=0,2169	
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.709 (100,0)	1.740 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.281 (75,0)	1.350 (77,6)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,160 [0,988; 1,361]; p=0,0694	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,033 [0,996; 1,072]; p=0,0816	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn); TSS: Total symptom score

Die vom Patienten eingeschätzte gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels KCCQ wurde in Responderanalysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf Verbesserung (um ≥5 Punkte), Verschlechterung (um ≥5 Punkte) oder Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) des KCCQ - CSS) und des KCCQ - OSS und des KCCQ –TSS von Behandlungsbeginn bis zum präspezifizierten Zeitpunkt nach 52 Wochen hatte.

Empagliflozin zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil (p-Wert des Odds Ratios und des Relativen Risikos <0,05) gegenüber Placebo in allen untersuchten Dimensionen, d. h. hinsichtlich Verbesserung, Verschlechterung und Stabilität des KCCQ - CSS (Tabelle 4-81) und des KCCQ - OSS (OSS; Tabelle 4-82). In der Analyse des KCCQ – TSS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sichtbar (Tabelle 4-83). Die ergänzend dargestellten Responderanalysen unter Verwendung eines

Responsekriteriums von 15% belegen die statistisch signifikanten Vorteile des KCCQ-CSS sowie den statistisch signifikanten Vorteil mit Blick auf die Verschlechterung des KCCQ-OSS. Die Ergebnisse dazu sind im seperaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) zu Monat 6 aus EMPA-TROPISM

EMPA-TROPISM **KCCQ-OSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Verbesserung um ≥5 Punkte		
Anzahl Patienten, N	40	40
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (35,0)	30 (75,0)
Odds Ratio [95%-KI][a]	5,57 [2,12; 14,65]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[a],[b]	2,14 [1,35; 3,39]; p<0,001	
a: eigene Berechnung b: exakter Test nach Fisher KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OSS: Overall summary score		

Empagliflozin zeigte in der EMPA-TROPISM Studie einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil (p-Wert des Relativen Risikos <0,05) gegenüber Placebo hinsichtlich Verbesserung KCCQ - OSS (Tabelle 4-81).

4.3.1.3.1.3.1.3 MMRM-Analysen für KCCQ

Tabelle 4-85: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Häufigkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ – Symptom-Häufigkeit**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	73,96 (0,56)	73,41 (0,58)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.731	1.755
Mittelwert (SE)[a]	77,50 (0,42)	80,26 (0,42)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,42 (0,42)	6,18 (0,42)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	2,76 [1,60; 3,92]; p<0,0001	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,16 [0,09; 0,22]	

EMPEROR-Reduced **KCCQ – Symptom-Häufigkeit**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.567	1.617
Mittelwert (SE)[a]	78,85 (0,45)	80,43 (0,44)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,77 (0,45)	6,35 (0,44)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,58 [0,34; 2,82]; p=0,0128	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,09 [0,02; 0,16]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.218	1.239
Mittelwert (SE)[a]	79,37 (0,51)	81,21 (0,51)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	5,29 (0,51)	7,14 (0,51)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,84 [0,43; 3,26]; p=0,0106	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,18]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

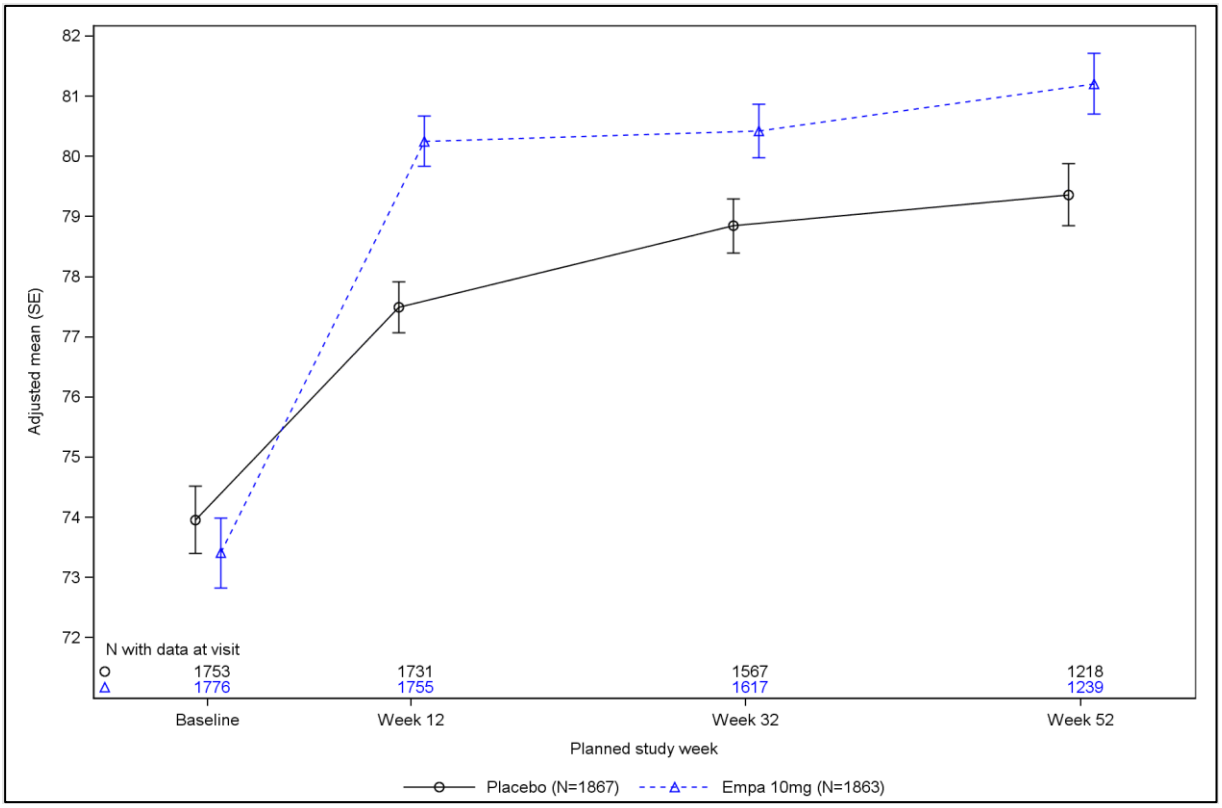


Abbildung 34: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Häufigkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Symptom-Häufigkeit zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für KCCQ – Symptom-Schwere (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ – Symptom-Schwere**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	76,10 (0,53)	75,99 (0,54)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.732	1.755
Mittelwert (SE)[a]	79,63 (0,40)	81,89 (0,40)

EMPEROR-Reduced **KCCQ – Symptom-Schwere**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,28 (0,40)	5,54 (0,40)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	2,26 [1,15; 3,37]; p<0,0001	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,13 [0,07; 0,20]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.568	1.616
Mittelwert (SE)[a]	80,20 (0,43)	81,87 (0,43)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,85 (0,43)	5,52 (0,43)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,67 [0,47; 2,87]; p=0,0063	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,03; 0,17]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.217	1.239
Mittelwert (SE)[a]	81,11 (0,48)	82,60 (0,47)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,75 (0,48)	6,24 (0,47)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,49 [0,17; 2,81]; p=0,0265	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,09 [0,01; 0,16]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

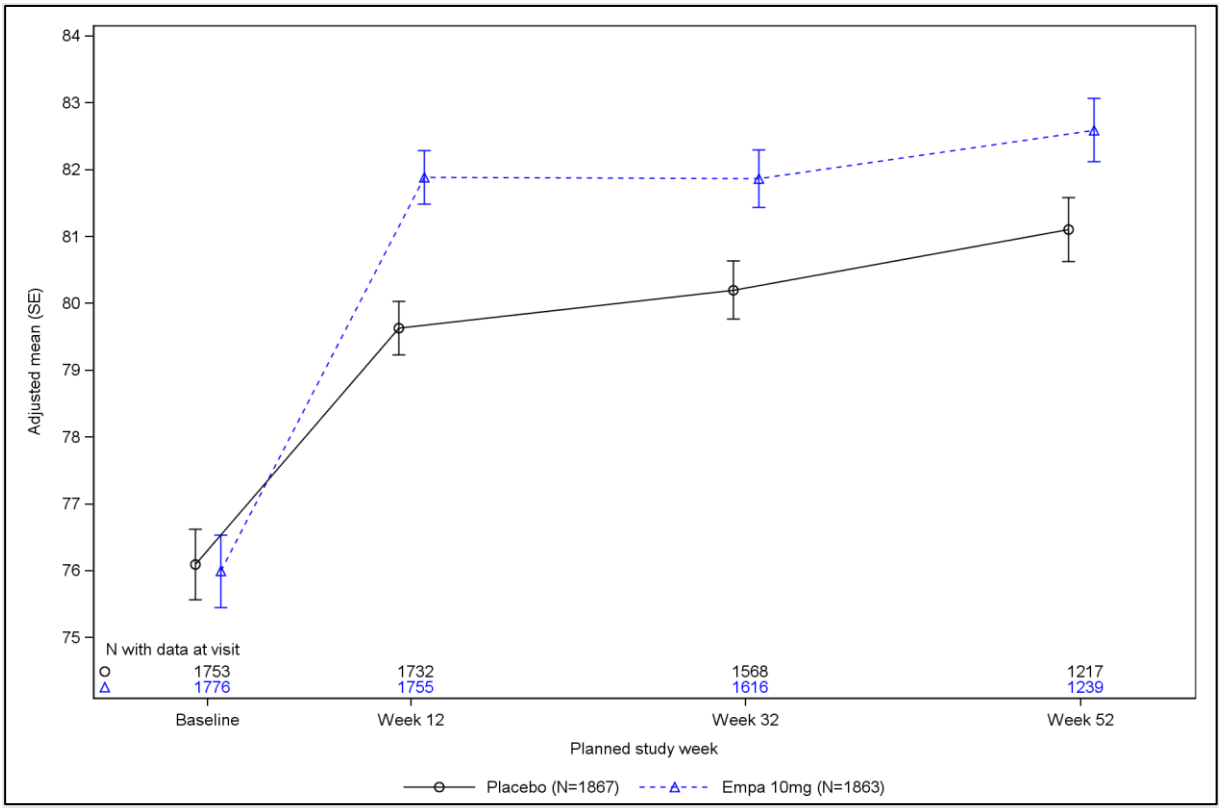


Abbildung 35: Ergebnisse für KCCQ -Symptom-Schwere (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ-Symptom-Schwere zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für KCCQ – Körperliche Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Körperliche Einschränkung**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.741	1.753
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	67,44 (0,59)	67,36 (0,59)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.705	1.718
Mittelwert (SE)[a]	71,02 (0,43)	72,40 (0,43)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Körperliche Einschränkung**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,02 (0,43)	4,40 (0,43)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,38 [0,19; 2,57]; p=0,0228	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,08 [0,01; 0,14]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.546	1.577
Mittelwert (SE)[a]	71,14 (0,46)	72,25 (0,46)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,14 (0,46)	4,25 (0,46)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,11 [−0,17; 2,39]; p=0,0904	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.205	1.210
Mittelwert (SE)[a]	70,78 (0,54)	72,19 (0,54)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	2,78 (0,54)	4,19 (0,54)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,41 [−0,08; 2,90]; p=0,0640	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: nicht berechnet, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MMRM-Analyse ergab.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

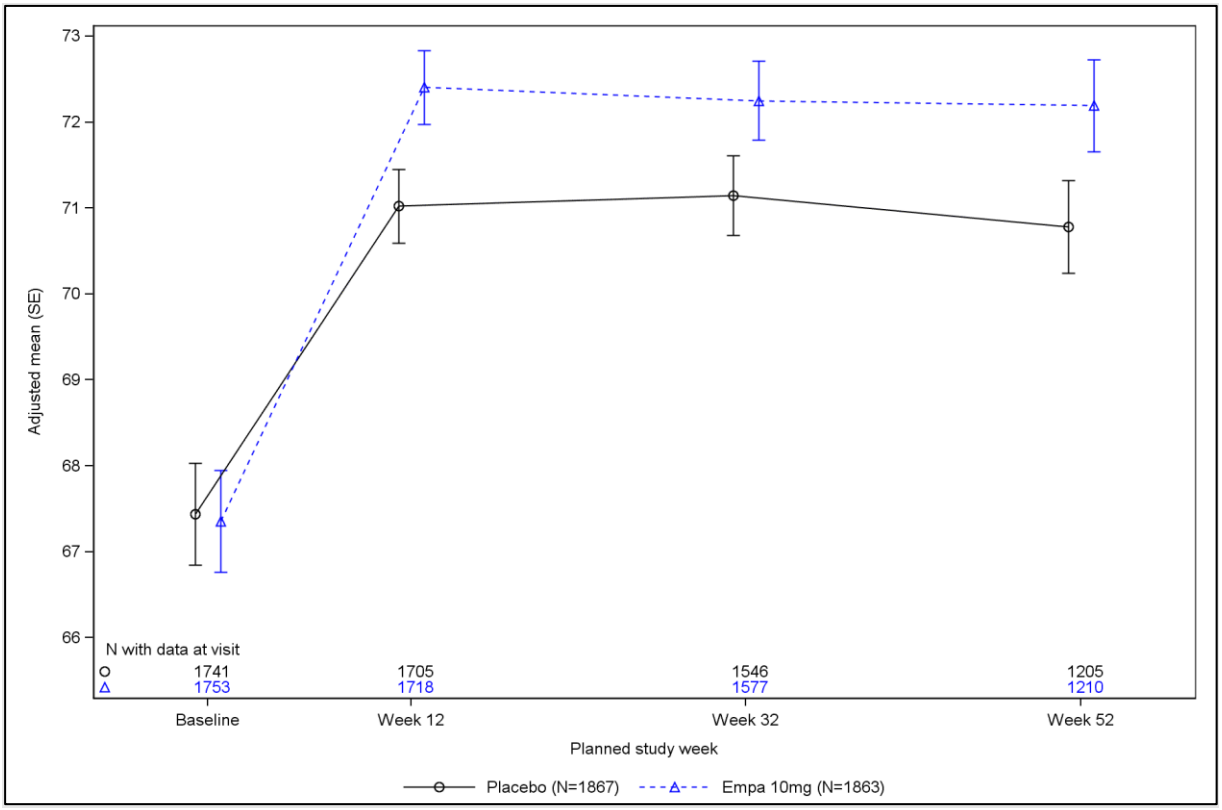


Abbildung 36: Ergebnisse für KCCQ – Körperliche Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Körperliche Einschränkung zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu Woche 12, zu Woche 32 und Woche 52 jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für KCCQ – Lebensqualität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Lebensqualität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	61,55 (0,57)	62,25 (0,59)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.731	1.755
Mittelwert (SE)[a]	66,81 (0,43)	68,70 (0,43)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Lebensqualität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,55 (0,43)	6,43 (0,43)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,88 [0,69; 3,08]; p=0,0020	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,04; 0,17]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.568	1.618
Mittelwert (SE)[a]	68,21 (0,48)	69,64 (0,47)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	5,94 (0,48)	7,37 (0,47)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,43 [0,11; 2,75]; p=0,0342	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,07 [0,01; 0,14]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.218	1.239
Mittelwert (SE)[a]	69,38 (0,53)	70,57 (0,52)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	7,12 (0,53)	8,30 (0,52)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,19 [−0,27; 2,64]; p=0,1108	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: nicht berechnet, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MMRM-Analyse ergab.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

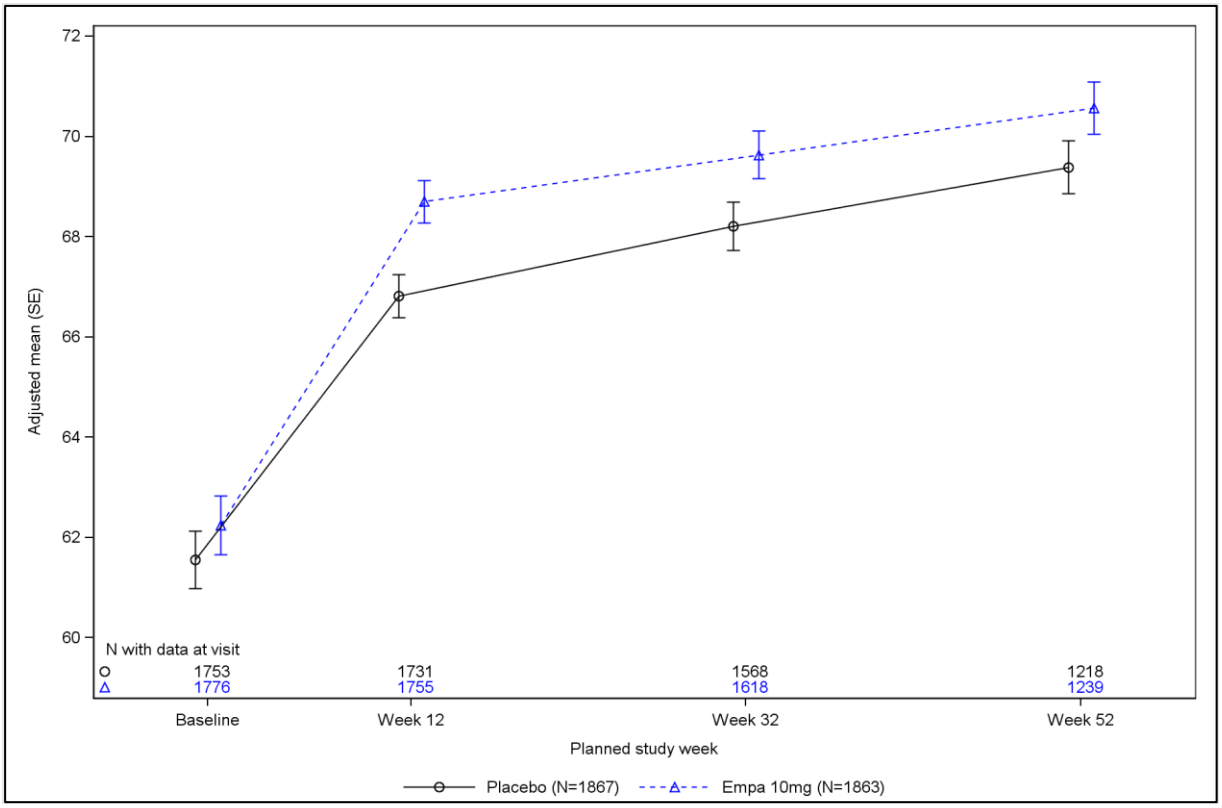


Abbildung 37: Ergebnisse für KCCQ – Lebensqualität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Lebensqualität zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu Woche 12 und zu Woche 32, zu Woche 52 jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für KCCQ – Soziale Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Soziale Einschränkung**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.672	1.682
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	66,25 (0,70)	65,83 (0,70)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.602	1.603
Mittelwert (SE)[a]	71,10 (0,52)	72,20 (0,52)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Soziale Einschränkung**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,84 (0,52)	5,94 (0,52)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,10 [−0,33; 2,53]; p=0,1322	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.457	1.470
Mittelwert (SE)[a]	71,83 (0,58)	72,77 (0,58)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	5,58 (0,58)	6,51 (0,58)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	0,94 [−0,66; 2,53]; p=0,2484	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.132	1.126
Mittelwert (SE)[a]	71,81 (0,65)	73,14 (0,65)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	5,55 (0,65)	6,88 (0,65)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,33 [−0,47; 3,13]; p=0,1469	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: nicht berechnet, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MMRM-Analyse ergab.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

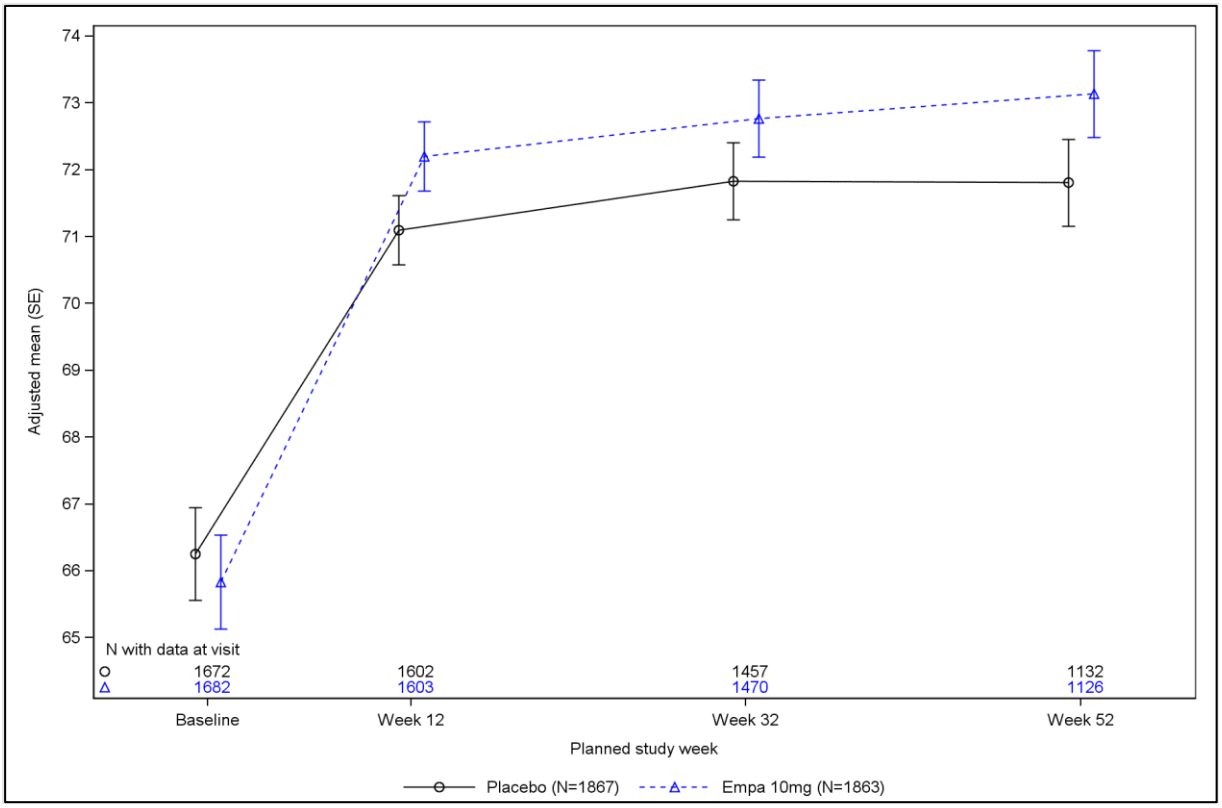


Abbildung 38: Ergebnisse für KCCQ – Soziale Einschränkung (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Soziale Einschränkung zeigte zu keinem analysierten Zeitpunkt der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für KCCQ – Selbstwirksamkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Selbstwirksamkeit**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.751	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	74,68 (0,56)	73,91 (0,56)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.728	1.755
Mittelwert (SE)[a]	77,86 (0,46)	78,95 (0,45)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,60 (0,46)	4,68 (0,45)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Selbstwirksamkeit**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,09 [−0,17, 2,34]; p=0,0901	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.567	1.616
Mittelwert (SE)[a]	79,20 (0,48)	79,80 (0,48)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,93 (0,48)	5,53 (0,48)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	0,60 [−0,73; 1,93]; p=0,3766	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.214	1.239
Mittelwert (SE)[a]	80,52 (0,51)	80,69 (0,51)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	6,25 (0,51)	6,42 (0,51)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	0,17 [−1,25; 1,59]; p=0,8154	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: nicht berechnet, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MMRM-Analyse ergab.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

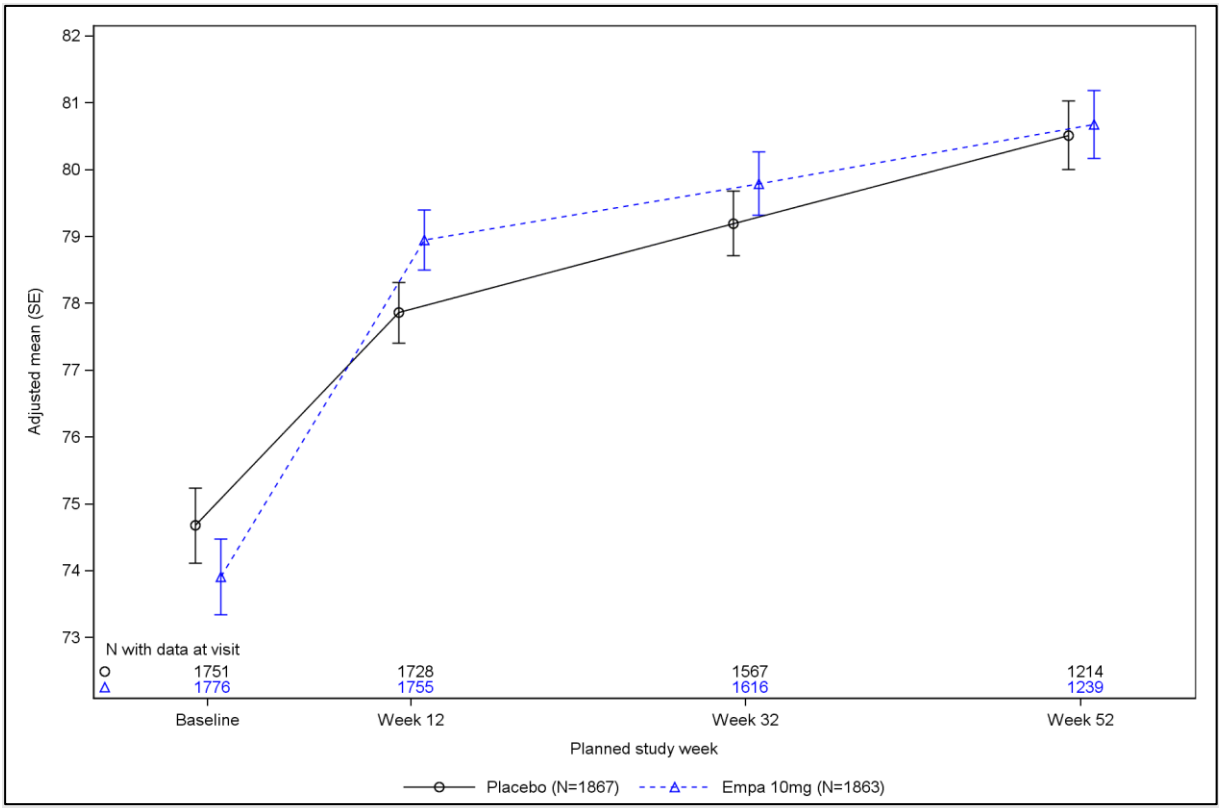


Abbildung 39: Ergebnisse für KCCQ – Selbstwirksamkeit (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Selbstwirksamkeit zeigte zu keinem analysierten Zeitpunkt der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für KCCQ – Symptomstabilität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Symptomstabilität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.752	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	55,79 (0,45)	55,43 (0,45)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.730	1.755
Mittelwert (SE)[a]	58,86 (0,50)	60,42 (0,50)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,22 (0,50)	4,78 (0,50)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - Symptomstabilität**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,56 [0,18; 2,94]; p=0,0264	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,08 [0,01; 0,14]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.567	1.616
Mittelwert (SE)[a]	57,11 (0,51)	57,29 (0,50)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	1,47 (0,51)	1,65 (0,50)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	0,18 [−1,22; 1,58]; p=0,8027	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.217	1.239
Mittelwert (SE)[a]	56,36 (0,56)	55,88 (0,55)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	0,72 (0,56)	0,24 (0,55)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	−0,48 [−2,01; 1,06]; p=0,5430	
Hedges‘ g [95%-KI]	-[b]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: nicht berechnet, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MMRM-Analyse ergab.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

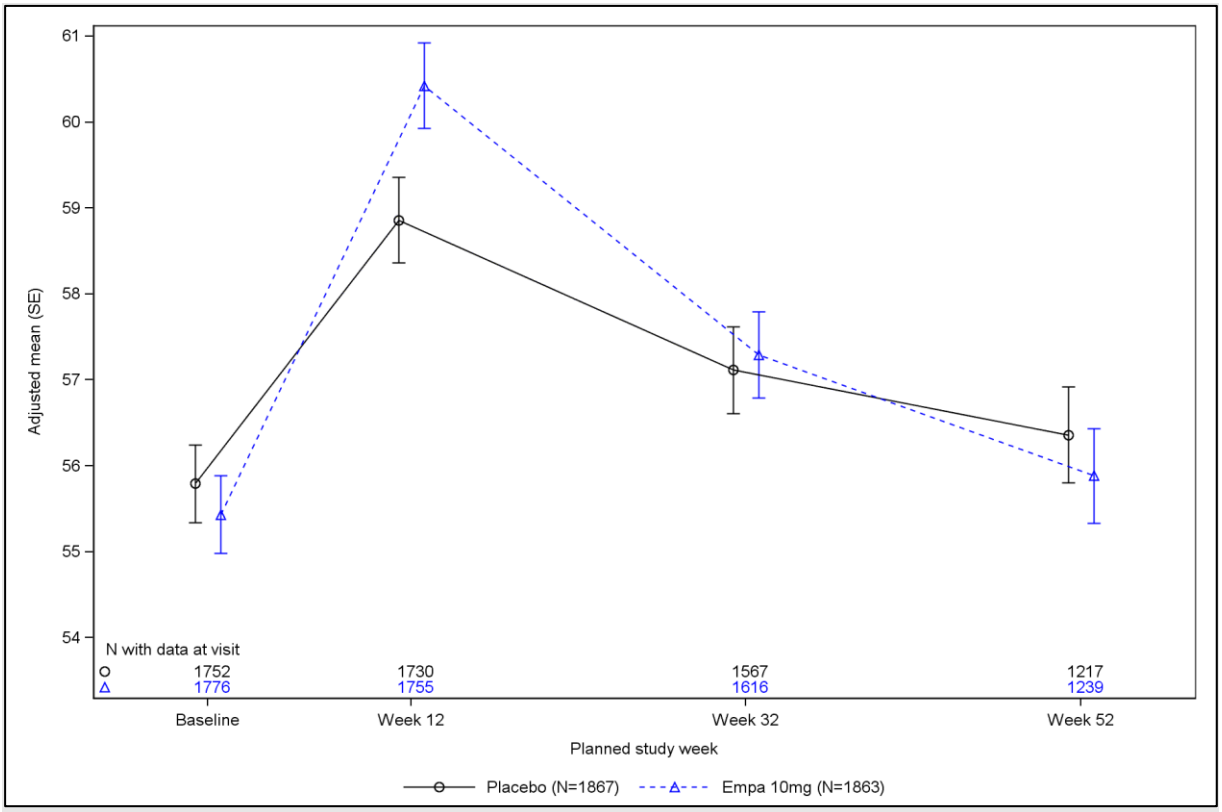


Abbildung 40: Ergebnisse für KCCQ – Symptomstabilität (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Symptomstabilität zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu Woche 12, zu Woche 32 und Woche 52 jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ - TSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	75,03 (0,52)	74,70 (0,54)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.732	1.755
Mittelwert (SE)[a]	78,56 (0,39)	81,09 (0,38)

EMPEROR-Reduced **KCCQ - TSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,35 (0,39)	5,88 (0,38)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	2,52 [1,46; 3,59]; p<0,0001	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,16 [0,09; 0,22]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.568	1.617
Mittelwert (SE)[a]	79,51 (0,42)	81,14 (0,41)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,30 (0,42)	5,93 (0,41)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,64 [0,48; 2,79]; p=0,0054	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,03; 0,17]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.218	1.239
Mittelwert (SE)[a]	80,21 (0,47)	81,90 (0,46)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,99 (0,47)	6,69 (0,46)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,69 [0,40; 2,98]; p=0,0104	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,18]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler; TSS: Total symptom score

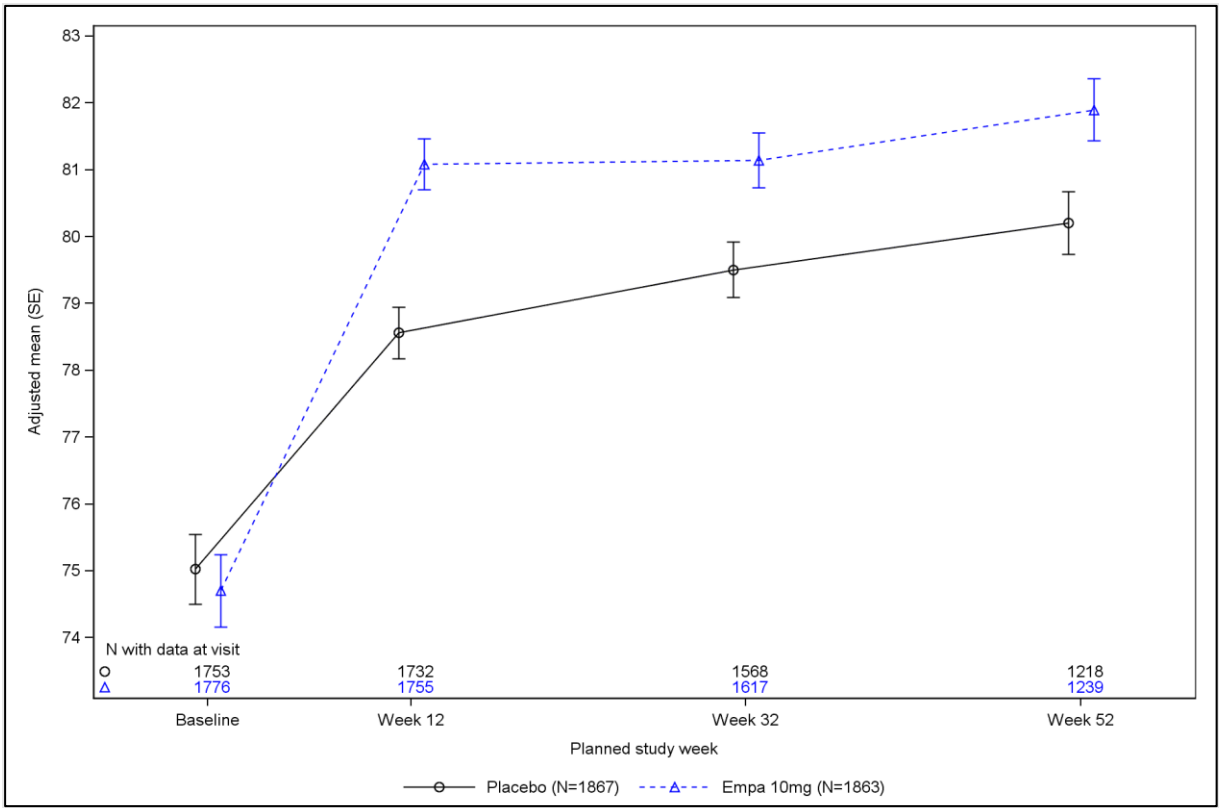


Abbildung 41: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für KCCQ-CSS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ-CSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	71,24 (0,51)	71,07 (0,52)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.732	1.755
Mittelwert (SE)[a]	74,83 (0,36)	76,77 (0,36)

EMPEROR-Reduced **KCCQ-CSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,25 (0,36)	5,19 (0,36)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,94 [0,96; 2,93]; p=0,0001	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,13 [0,06; 0,20]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.568	1.618
Mittelwert (SE)[a]	75,33 (0,39)	76,69 (0,38)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,76 (0,39)	5,11 (0,38)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,35 [0,28; 2,42]; p=0,0132	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,09 [0,02; 0,16]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.218	1.239
Mittelwert (SE)[a]	75,47 (0,44)	77,08 (0,44)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,89 (0,44)	5,51 (0,44)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,61 [0,39; 2,84]; p=0,0099	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,17]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CSS: Clinical summary score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

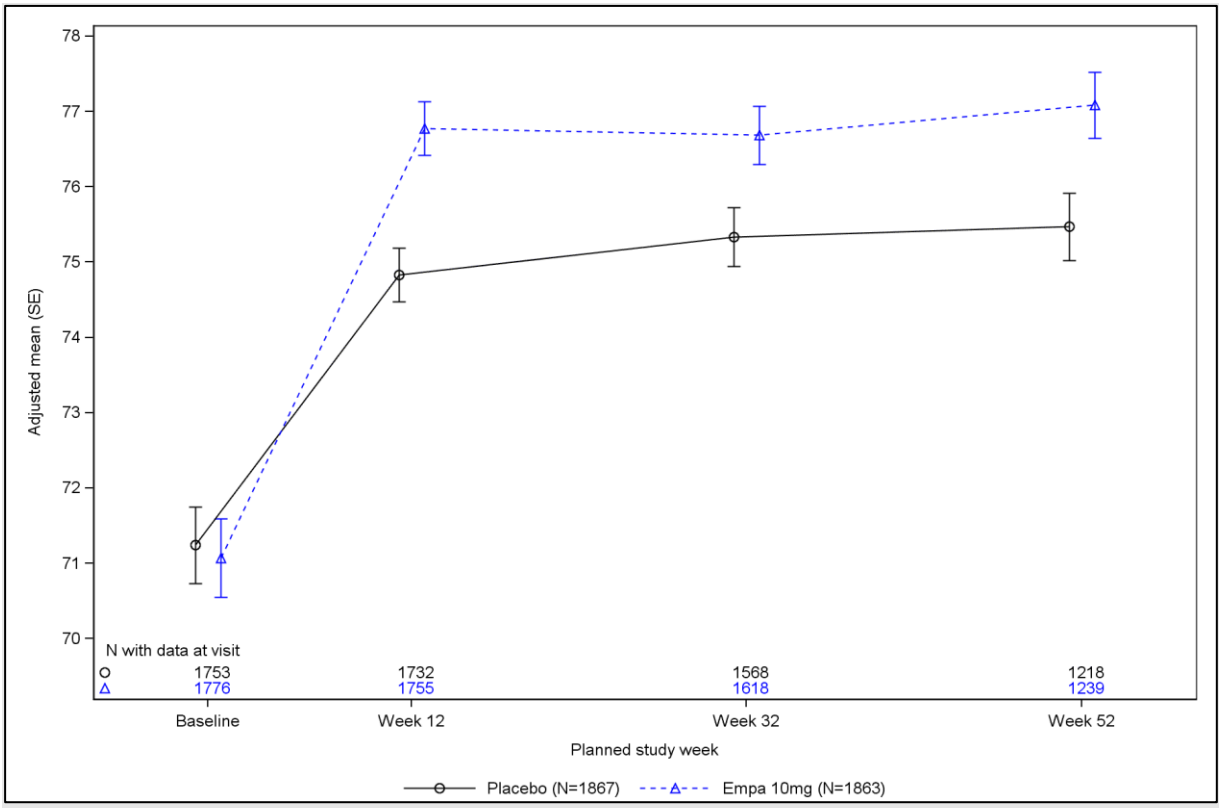


Abbildung 42: Ergebnisse für KCCQ-CSS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ-CSS zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **KCCQ-OSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.753	1.776
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	67,59 (0,51)	67,58 (0,53)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.732	1.755
Mittelwert (SE)[a]	71,95 (0,35)	73,72 (0,35)

EMPEROR-Reduced **KCCQ-OSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,95 (0,35)	5,72 (0,35)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,77 [0,81; 2,73]; p=0,0003	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,12 [0,06; 0,19]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.568	1.618
Mittelwert (SE)[a]	72,76 (0,39)	74,06 (0,39)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	4,76 (0,39)	6,06 (0,39)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,30 [0,22; 2,38]; p=0,0186	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,08 [0,01; 0,15]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.218	1.239
Mittelwert (SE)[a]	73,01 (0,44)	74,53 (0,44)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	5,01 (0,44)	6,53 (0,44)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,52 [0,29; 2,74]; p=0,0151	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,09 [0,02; 0,17]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OSS: Overall summary score; SE: Standardfehler

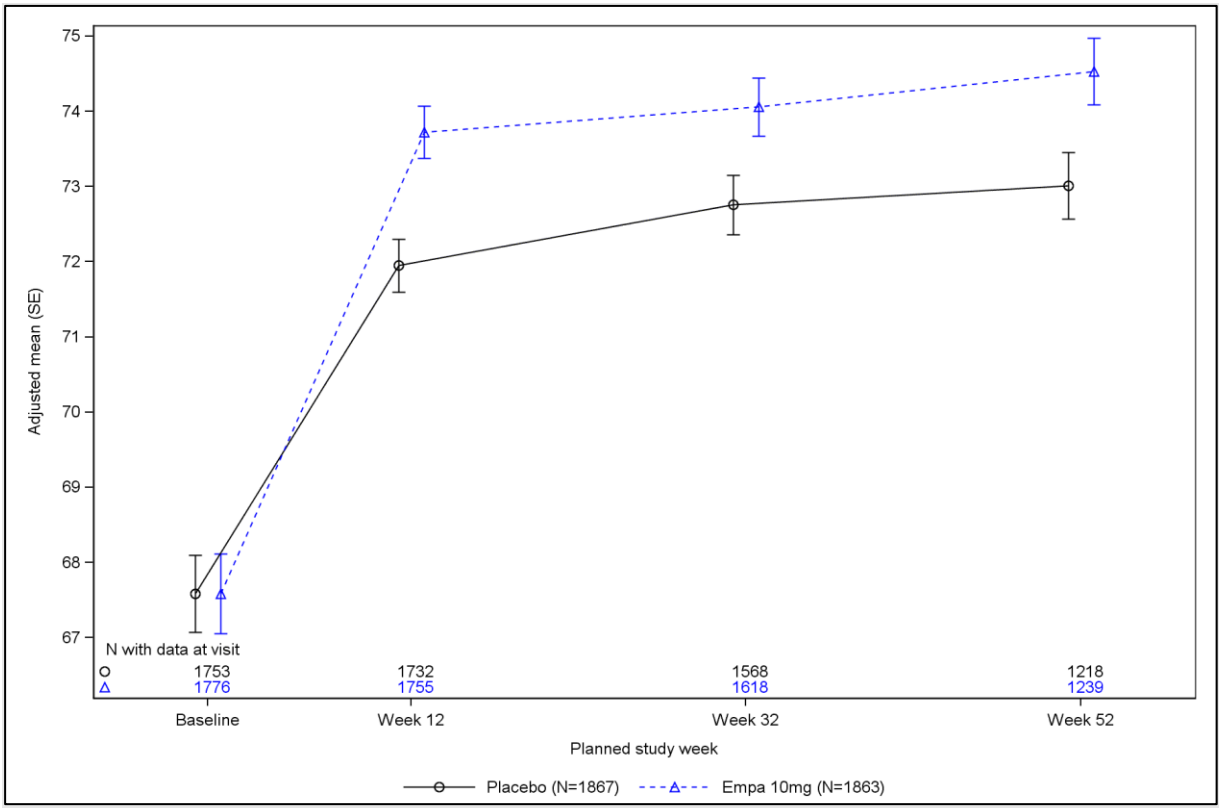


Abbildung 43: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

Die MMRM-Analyse des Scores für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-94).

4.3.1.3.1.3.1.4 Änderung gegenüber Studienbeginn

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse entstammen aus veröffentlichen Daten von Studien Dritter (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Daher konnten für die vorliegende Nutzenbewertung mangels notwendiger Daten keine Responder- oder MMRM-Analysen durchgeführt werden (ausgenommen Ergebnisse zu in der Studie EMPA-TROPISM durchgeführten Responderanalysen, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2). Die verfügbaren Ergebnisse werden aus Transparenz und Vollständigkeitsgründen berichtet.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für KCCQ – Total Symptom Score (TSS) (ANVOCA) aus SUGAR-DM-HF

SUGAR-DM-HF **KCCQ-TSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	51	44
Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	74,7 (19,5)	73,4 (22,0)
Woche 36		
Anzahl Patienten, N	51	44
Mittelwert (SD)	78,9 (21,6)	74,1 (22,9)
Veränderung zu Studienbeginn	4,2 (13,8)	0,7 (17,5)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	-4,0 [-10,2; 2,1]; p=0,19	

a: ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren (Alter und Diabetesstatus)

ANCOVA: Kovarianzanalyse (analysis of covariance); KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation); TSS: Total symptom score

Für den Endpunkt KCCQ-TSS ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es wurde keine Symptomverbesserung anhand von KCCQ-TSS festgestellt (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für KCCQ – Overall Summary Score (OSS) (LMM) aus EMPA-TROPISM

EMPA-TROPISM **KCCQ-OSS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	40	40
Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	71,8 (22,0)	67,7 (25,4)
Monat 6		
Anzahl Patienten, N	40	40
Mittelwert (SD)	73,6 (23,0)	88,3 (13,3)
Veränderung zu Studienbeginn	1,9 (15,4)	20,6 (18,4)
Mittlere Differenz [95%-KI][a]; p-Wert[a]	k. A.[c]; p<0,001	
Hedges‘ g [95%-KI][b]	1,09 [0,62; 1,56]	

a: Lineares gemischtes Modell mit Behandlung und Zeit als Kovariaten sowie Interaktionsterm Behandlung*Zeit; p-Wert aus Log-Likelihood-Ratio-Test für Interaktionsterm

b: Eigene Berechnung

c: Kein Effektmaß in Publikation angegeben (Santos-Gallego et al., 2021a).

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LMM: Lineares gemischtes Modell; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OSS: Overall summary score; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Für den Endpunkt KCCQ-OSS in EMPA-TROPISM ergab sich eine signifikante Verbesserung zugunsten des Empagliflozin-Arms (siehe Tabelle 4-96). Das ermittelte Hedges‘ g befindet sich außerhalb des Irrelevanzbereichs.

4.3.1.3.1.3.2 EQ-VAS – RCT

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Gesundheitszustand mittels EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
EMPERO R-Reduced	Gesundheitszustand mittels EQ-VAS Der EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein standardisierter durch den Patienten auszufüllender Fragebogen. Der EQ-5D besteht aus 5 Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie der visuellen Analogskala (VAS). Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich der EQ-VAS dargestellt. Der EQ-VAS misst den subjektiven Gesundheitszustand eines Patienten anhand einer vertikalen Skala von 0 bis 100, wobei 100 dem bestmöglichen Gesundheitszustand und 0 dem schlechtestmöglichen Gesundheitszustand entspricht. Der EQ-5D wurde während der Studie zu Woche 1 (Visite 2), Woche 12 (Visite 4), Woche 32 (Visite 6), Woche 52 (Visite 8), Woche 100 (Visite 12), Woche 148 (Visite 16), zur Visite zum Behandlungsende sowie zur Follow-up-Visite beim Studienende erhoben. Es wurden Responderanalysen als • „Verschlechterung um ≥7 Punkte“, • „Verbesserung um ≥7 Punkte“, • „Stabilität (Verschlechterung um <7 Punkte oder Verbesserung)“, • „Verschlechterung um ≥10 Punkte“, • „Verbesserung um ≥10 Punkte“ und • „Stabilität (Verschlechterung um <10 Punkte oder Verbesserung)“ zum präspezifizierten Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt. Aufgrund der ereignisgesteuerten Studiendauer erfolgten die Visiten EOT und „Studienende (nach Follow-up)“ für jeden Patienten nach einer unterschiedlich langen Beobachtungs- bzw. Behandlungsdauer. Der Auswertungszeitpunkt 52 Wochen ermöglicht eine konsistente Analyse dieses Endpunkts bei ausreichend hoher Rücklaufquote (siehe Tabelle 4-99). Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) Es wurden Responderanalysen als • „Verschlechterung um ≥15 Punkte“, • „Verbesserung um ≥15 Punkte“ und • „Stabilität (Verschlechterung um <15 Punkte oder Verbesserung)“ mit den wie oben beschriebenen Methoden durchgeführt. Die zugehörigen Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G. Für fehlende Werte zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen wurde für alle Patienten der letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (LOCF).

	Die Werte im Studienverlauf werden ergänzend mittels MMRM-Analyse (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt. Die zugehörigen Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Das Odds Ratio wurde mittels logistischer Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Das Relative Risiko wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen	

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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS 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**
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Rücklaufquoten:

Der Anteil der Patienten, für die eine Angabe zur EQ-VAS vorliegt, betrug zu Woche 52 mehr als 70% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns an der Erhebung teilnehmen konnten und noch nicht verstorben waren (siehe Tabelle 4-99). Zwischen den Behandlungsgruppen lässt sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten erkennen (siehe Tabelle 4-99). Der Anteil der imputierten Werte zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet sich um weniger als 1% bezogen auf die Summenscores (siehe Tabelle 4-99). Somit liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2 genannten Gründen wird für die vorliegende Nutzenbewertung der präspezifizierte Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 herangezogen, da dieser den validesten Erhebungszeitpunkt mit der größtmöglichen Aussagesicherheit darstellt.

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.

4.3.1.3.1.3.2.1 Rücklaufquoten für EQ-VAS

Tabelle 4-99: Rücklaufquoten und imputierte Werte zu Woche 52 für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Gesundheitszustand mittels EQ-VAS - Rücklaufquote und imputierte Werte zu Woche 52**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Rücklaufquoten	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])	Anzahl Patienten mit Erhebung/Zu erwartende Anzahl Patienten mit Erhebung[a] (Rücklaufquote [%])
Studienbeginn	1.852/1.867 (99,2)	1.848/1.863 (99,2)
Woche 12	1.733/1.817 (95,4)	1.759/1.830 (96,1)
Woche 32	1.572/1.693 (92,9)	1.623/1.721 (94,3)
Woche 52	1.227/1.319 (93,0)	1.243/1.340 (92,8)
Woche 100	531/570 (93,2)	554/583 (95,0)
Woche 148	27/27 (100,0)	25/25 (100,0)
Imputierte Werte	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])	Anzahl Patienten mit imputiertem Wert[b]/Anzahl Patienten in der Analyse (Imputationsquote [%])
Woche 52	491/1.867 (26,3)	503/1.863 (27,0)

a: Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstorben sind und an der geplanten Erhebung theoretisch teilnehmen konnten.
b: Imputation des letzten verfügbaren Werts nach Studienbeginn (LOCF) in der Responderanalyse.

EMPEROR-Reduced Gesundheitszustand mittels EQ-VAS - Rücklaufquote und imputierte Werte zu Woche 52	Placebo	Empagliflozin
EQ-VAS: EuroQol Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala); LOCF: Last observation carried forward		

4.3.1.3.1.3.2.2 Responderanalysen für EQ-VAS

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS zu Woche 52 aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced Gesundheitszustand mittels EQ-VAS	Placebo	Empagliflozin
Verschlechterung um ≥7 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	414 (24,2)	395 (22,8)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,913 [0,772; 1,078]; p=0,2830	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,937 [0,836; 1,051]; p=0,2664	
Verbesserung um ≥7 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	657 (38,4)	750 (43,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,291 [1,103; 1,511]; p=0,0014	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,110 [1,031; 1,194]; p=0,0054	
Stabilität (Verschlechterung um <7 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.296 (75,8)	1.338 (77,2)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,096 [0,927; 1,295]; p=0,2830	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,016 [0,981; 1,053]; p=0,3832	
Verschlechterung um ≥10 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	409 (23,9)	386 (22,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,899 [0,760; 1,063]; p=0,2126	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,927 [0,825; 1,041]; p=0,1996	
Verbesserung um ≥10 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	643 (37,6)	734 (42,4)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,289 [1,100; 1,510]; p=0,0017	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,109 [1,029, 1,195]; p=0,0067	

EMPEROR-Reduced **Gesundheitszustand mittels EQ-VAS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Stabilität (Verschlechterung um <10 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.301 (76,1)	1.347 (77,7)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,112 [0,941; 1,315]; p=0,2126	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,019 [0,984; 1,055]; p=0,3001	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

EQ-VAS: EuroQol Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn); n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS zu Woche 52 (Sensitivitätsanalyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (Sensitivitätsanalyse)**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Verschlechterung um ≥15 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	246 (14,4)	229 (13,2)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,896 [0,732; 1,096]; p=0,2846	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,914 [0,777; 1,074]; p=0,2736	
Verbesserung um ≥15 Punkte		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	420 (24,6)	495 (28,6)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,283 [1,074; 1,532]; p=0,0060	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,128 [1,018; 1,249]; p=0,0209	
Stabilität (Verschlechterung um <15 Punkte oder Verbesserung)		
Anzahl Patienten, N	1.710 (100,0)	1.733 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.464 (85,6)	1.504 (86,8)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,116 [0,913; 1,366]; p=0,2846	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,012 [0,986; 1,039]; p=0,3546	

EMPEROR-Reduced Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (Sensitivitätsanalyse)	Placebo	Empagliflozin
a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). EQ-VAS: EuroQol Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Patienten mit Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn); n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Der vom Patienten eingeschätzte Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde in Responderanalysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität des EQ-VAS Scores von Behandlungsbeginn bis zum präspezifizierten Zeitpunkt nach 52 Wochen hatte.

Während für Verschlechterung und Stabilität des EQ-VAS Scores kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sichtbar wurde, zeigte Empagliflozin einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil (p-Wert des Odds Ratios und des Relativen Risikos <0,05) gegenüber Placebo hinsichtlich Verbesserung des EQ-VAS Scores. Dieser Behandlungsvorteil wurde konsistent bei allen untersuchten Responsekriterien beobachtet, d. h. bei Patienten mit ≥7 Punkten Verbesserung, bei Patienten mit ≥10 Punkten Verbesserung (Tabelle 4-100) und bei Patienten mit ≥15 Punkten Verbesserung (Sensitivitätsanalyse, Tabelle 4-101) des EQ-VAS Scores.

4.3.1.3.1.3.2.3 MMRM-Analysen für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (MMRM-Analyse) aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced Gesundheitszustand mittels EQ-VAS	Placebo	Empagliflozin
Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse, N	1.754	1.771
Studienbeginn		
Mittelwert (SE)	68,10 (0,43)	67,89 (0,44)
Woche 12		
Anzahl Patienten, N	1.729	1.749
Mittelwert (SE)[a]	70,71 (0,36)	71,94 (0,36)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	2,58 (0,36)	3,81 (0,36)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,23 [0,23; 2,23]; p=0,0159	

EMPEROR-Reduced **Gesundheitszustand mittels EQ-VAS**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Hedges‘ g [95%-KI]	0,08 [0,02; 0,15]	
Woche 32		
Anzahl Patienten, N	1.567	1.611
Mittelwert (SE)[a]	71,06 (0,39)	72,42 (0,38)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	2,94 (0,39)	4,30 (0,38)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,36 [0,29; 2,43]; p=0,0125	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,09 [0,02; 0,16]	
Woche 52		
Anzahl Patienten, N	1.221	1.232
Mittelwert (SE)[a]	71,60 (0,43)	73,21 (0,43)
Veränderung zu Studienbeginn[a]	3,48 (0,43)	5,09 (0,43)
Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert[a]	1,61 [0,42; 2,81]; p=0,0081	
Hedges‘ g [95%-KI]	0,10 [0,03; 0,18]	

a: MMRM mit den stetigen Kovariaten Alter und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie den fixen Effekten Wert zu Studienbeginn*Visite, Visite*Behandlung, Geschlecht, geographische Region, linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn und Diabetesstatus zu Studienbeginn. Zusätzlich wurde der Faktor „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler

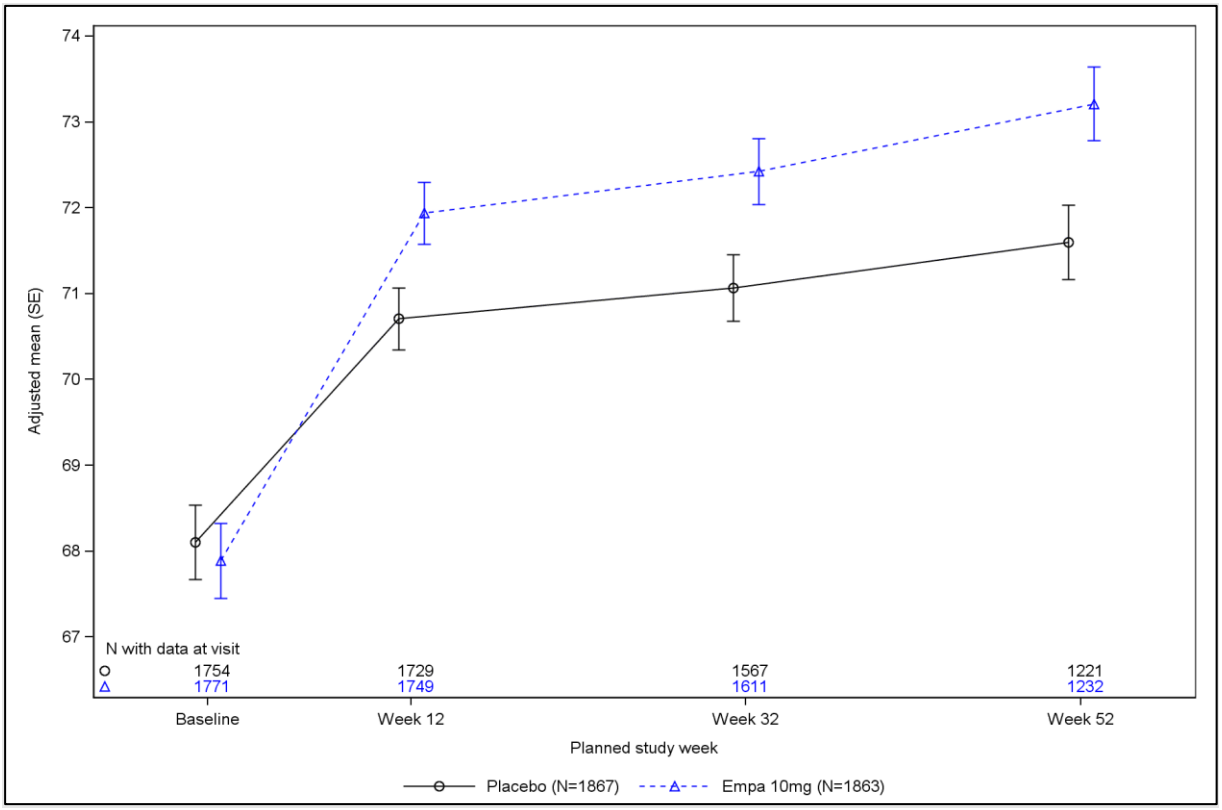


Abbildung 44: Ergebnisse für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die als Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EQ-VAS durchgeführte MMRM-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo zu allen analysierten Zeitpunkten der Studie (Woche 12, Woche 32 und Woche 52). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz jedoch nicht gesichert (Hedges' g, Tabelle 4-102).

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
EMPERO R-Reduced	**Gesamtraten UE** **UE** UE waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, inkl. Verschlechterung einer Grunderkrankung, bei einem Studienteilnehmer, welcher ein Arzneimittel erhält. Das Ereignis muss dabei nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Medikation stehen. Ein UE war daher jegliches ungünstige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, mit oder ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation. **Schwere UE** Jegliche UE, die vom Prüfarzt als „schwer“ eingestuft worden sind (definiert als Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben) **SUE** Folgende Ereignisse waren als SUE definiert: • Todesfall • jegliche lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden Ein UE konnte aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft werden, wenn es sich dabei (auf Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils) um ein wichtiges medizinisches Ereignis handelte, welches den Patienten gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung eines der oben genannte Ereignisse nötig machte. Beispiele für solche Ereignisse sind die intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Krampfanfall, welcher nicht zu einer Hospitalisierung führte oder die Entwicklung einer Sucht oder Substanzmissbrauch. Für Studienteilnehmer aus Japan zählten dazu auch UE, welche möglicherweise zu einer Invalidität führten. Diese wurden als SUE berichtet. **UE, die zum Therapieabbruch führten** Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten. Ergänzend werden jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term aufgelistet (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind). **Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse** Die oben genannten Gesamtraten bzgl. UE, schwere UE und SUE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die folgenden Ereignisse von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen:

- Tod jeglicher Ursache
- Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Nicht-tödliche transitorische ischämische Attacke
- Vorhofflimmern (schwerwiegend)
- Akutes Nierenversagen (schwerwiegend)
- Instabile Angina pectoris

AESI

Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) als AESI definiert:

- Leberschaden (narrow SMQs)
- Akutes Nierenversagen (narrow SMQ)
- Ketoazidose
  - Ketoazidose (broad BIcMQ)
  - Ketoazidose (narrow BIcMQ)
- Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt)

Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die den jeweiligen Ereignissen zugrundeliegenden MedDRA Preferred Terms sind ebenfalls im separaten Anhang 4-G beschrieben.

Spezifische UE

Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) als spezifische UE[a] definiert:

- Bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose <70 mg/dl oder benötigt Fremdhilfe)
- Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ)
- Harnwegsinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ)
- Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)
- Genitalinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ)
- Akute Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt)
- Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ))
- Sepsis (gemäß Prüfarzt)
- Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund von Harnwegsinfektionen
- Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache
- Knochenbrüche (narrow BIcMQ)
- Maligne Tumore des Harntraktes (broad Sub BIcMQs)
- Volumenmangel (narrow BIcMQ)
- Hypotonie (BIcMQ)
- Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt)

Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die den jeweiligen Ereignissen zugrundeliegenden MedDRA Preferred Terms sind ebensfalls im separaten Anhang 4-G beschrieben. **Andere spezifische UE** Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b) als andere spezifische UE[a] definiert: • Pruritus (projektspezifisch-definierte Preferred Terms) • Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) • Polyurie (projektspezifisch-definierte Preferred Terms) • Durst (projektspezifisch-definierte Preferred Terms) • Lipide im Serum erhöht (Sub BIcMQ) • Angioödem (narrow SMQ) • Überempfindlichkeitsreaktionen (narrow SMQ) Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die den jeweiligen Ereignissen zugrundeliegenden MedDRA Preferred Terms sind ebensfalls im separaten Anhang 4-G beschrieben. **UE nach Intensität und System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)** Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inkl. schwere und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt Berichtet werden alle UE, die während der Behandlungsphase der Studie aufgetreten sind (d. h. Ereignisse, welche ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum EOT aufgetreten sind, sowie 7 Tage danach). Leberschäden wurden bis zu 30 Tage nach EOT berichtet. Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führten, Knochenbrüche und Harnwegsinfektionen wurden bis zum patientenindividuellen Studienende berichtet. Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v23.0. Die Auswertung basierte auf dem „Treated set“ (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Die Auswertung erfolgte für die Effektmaße Relatives Risiko und Odds Ratio nach Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Risikodifferenz wurden asymptotische KI nach Wald berechnet. (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
SUGAR-DM-HF	**Gesamtraten UE** Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE Folgende Ereignisse waren als SUE definiert: • Todesfall

Studie	Operationalisierung
	• jegliche lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Ereignisse, welche den Patienten gefährden oder eine Intervention erforderten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, konnten als schwerwiegend eingestuft wurden Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten **Weitere berichtete UE** Die Ereignisse „Leberschaden“, „Nierenfunktionsstörung/Hyperkaliämie/metabolische Azidose“, „Serum-Kreatinin >2,5 mg/dl/ (>221 µmol/l)“ und „Ketoazidose“ waren prädefinierte Sicherheitsendpunkte. Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse dargestellt. Alle verfügbaren Ergebnisse werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. **SUE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)** Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse dargestellt. Alle verfügbaren Ergebnisse werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.
EMPA-TROPISM	**Gesamtraten UE** Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE Folgende Ereignisse waren als SUE definiert: • Todesfall • jegliche lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Ereignisse, welche den Patienten gefährden oder eine Intervention erforderten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, konnten als schwerwiegend eingestuft wurden Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten **Weitere berichtete UE** Die Ereignisse „Leberschaden“, „Migräne“ und „Verkehrsunfall“ werden mangels weiterführender Angaben aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen aufgeführt (Santos-Gallego et al., 2021b). Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsarmen) Ergebnisse dargestellt. Alle verfügbaren Ergebnisse werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.
AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen 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
EMPEROR-Reduced	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUGAR-DM-HF	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EMPA-TROPISM	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

EMPEROR-Reduced

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

SUGAR-DM-HF

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

EMPA-TROPISM

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

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.

4.3.1.3.1.4.1 EMPEROR-Reduced

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen – Gesamtraten**	**Placebo**	**Empagliflozin**
UE		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.463 (78,5)	1.420 (76,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,97 [0,94; 1,00]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,88 [0,75; 1,02]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,05; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0922	
Schwere UE		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	502 (26,9)	459 (24,6)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,91 [0,82; 1,02]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,89 [0,77; 1,03]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
p-Wert[c]	0,1074	
SUE		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	896 (48,1)	772 (41,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,86 [0,80; 0,93]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,76 [0,67; 0,87]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,07 [-0,10; -0,03]	
p-Wert[c]	<0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	328 (17,6)	322 (17,3)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,98 [0,85; 1,13]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,98 [0,83; 1,16]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,00 [-0,03; 0,02]	
p-Wert[c]	0,7956	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.

EMPEROR-Reduced Nebenwirkungen – Gesamtraten	Placebo	Empagliflozin
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Die Gesamtraten für UE und für schwere UE waren in dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm etwa gleich groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-KI lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen. In beiden Behandlungsarmen brachen vergleichbar viele Patienten die Studie aufgrund von UE ab. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war im Empagliflozin-Arm signifikant geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-106: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term

EMPEROR-Reduced UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term[a]	Placebo	Empagliflozin
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
UE, die zum Therapieabbruch führten	328 (17,6)	322 (17,3)
Herzerkrankungen	128 (6,9)	126 (6,8)
Herzinsuffizienz	68 (3,7)	65 (3,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (2,8)	42 (2,3)
Tod	26 (1,4)	16 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (1,1)	28 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (1,3)	22 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (1,2)	18 (1,0)
a: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

4.3.1.3.1.4.1.2 Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen – Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse**	**Placebo**	**Empagliflozin**
UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.362 (73,1)	1.325 (71,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,97 [0,93; 1,01]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,91 [0,79; 1,05]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
p-Wert[c]	0,1765	
Schwere UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	251 (13,5)	250 (13,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	1,00 [0,85; 1,17]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	1,00 [0,82; 1,20]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,00 [-0,02; 0,02]	
p-Wert[c]	0,9617	
SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	605 (32,5)	540 (29,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,89 [0,81; 0,98]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,85 [0,74; 0,98]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,06; -0,01]	
p-Wert[c]	0,0210	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.

EMPEROR-Reduced Nebenwirkungen – Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	Placebo	Empagliflozin
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Für UE und schwere UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse waren häufiger im Placebo-Arm als im Empagliflozin-Arm (Tabelle 4-109).

4.3.1.3.1.4.1.3 AESI

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Nebenwirkungen - AESI aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced Nebenwirkungen - AESI	Placebo	Empagliflozin
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	95 (5,1)	59 (3,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,62 [0,45; 0,85]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,61 [0,44; 0,85]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
p-Wert[c]	0,0030	
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. b: Asymptotische KI nach Wald c: Berechnet mittels χ^2-Test. AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Für die AESI Leberschaden, Akutes Nierenversagen, Ketoazidose (broad BIcMQ) und Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führten, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm. Kein Patient in der Studie hatte Ketoazidose basierend auf der narrow BIcMQ (Tabelle 4-106).

4.3.1.3.1.4.1.4 Spezifische UE

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Nebenwirkungen - Spezifische UE aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - Spezifische UE**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (0,6)	31 (1,7)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,58 [1,33; 5,01]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,61 [1,34; 5,10]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0036	
Sepsis (gemäß Prüfarzt)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (0,8)	33 (1,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,20 [1,20; 4,04]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,22 [1,20; 4,10]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0089	
Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (0,8)	33 (1,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,20 [1,20; 4,04]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,22 [1,20; 4,10]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0089	
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (0,8)	28 (1,5)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,00 [1,06; 3,79]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,02 [1,06; 3,84]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0298	

Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (0,8)	28 (1,5)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,00 [1,06; 3,79]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,02 [1,06; 3,84]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0298	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; MEdDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se): UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Für die AESI Bestätigte Hypoglykämien, Harnwegsinfektionen (mit oder ohne Komplikationen), Akute Pyelonephritis, die Kombination von „Pyelonephritis oder Urosepsis“, Knochenbrüche, Maligne Tumore des Harntraktes, Volumenmangel und (Symptomatische) Hypotonie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm. Obwohl die Rate an UE für Genitalinfektionen im Empagliflozin-Arm signifikant höher war als im Placebo-Arm, war kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Genitalinfektionen mit Komplikationen in beiden Behandlungsarmen festzustellen. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Rate an Sepsis aufgrund von Harnwegsinfektionen, jedoch waren die Raten für Sepsis sowie für Sepsis nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache signifikant höher im Empagliflozin-Arm als auf Placebo (Tabelle 4-109).

4.3.1.3.1.4.1.5 Andere spezifische UE

Für die AESI Pruritus, Allergische Hautreaktionen, Polyurie, Durst, erhöhte Lipide im Serum, Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe separater Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.4.1.6 UE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT aus EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - UE nach SOC und PT**	**Placebo**	**Empagliflozin**
SOC Herzerkrankungen		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	697 (37,4)	571 (30,6)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,82 [0,75; 0,90]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,74 [0,65; 0,85]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
p-Wert[c]	<0,0001	
SOC Herzerkrankungen (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	634 (34,0)	500 (26,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,79 [0,71; 0,87]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,71 [0,62; 0,82]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
p-Wert[c]	<0,0001	
PT Herzinsuffizienz		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	444 (23,8)	332 (17,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,75 [0,66; 0,85]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,69 [0,59; 0,81]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
p-Wert[c]	<0,0001	
PT Herzinsuffizienz (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	444 (23,8)	332 (17,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,75 [0,66; 0,85]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,69 [0,59; 0,81]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
p-Wert[c]	<0,0001	
PT Tachykardie ventrikulär		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (2,0)	56 (3,0)

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - UE nach SOC und PT**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Relatives Risiko [95%-KI][a]	1,51 [1,00; 2,28]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	1,53 [1,00; 2,33]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0460	
PT Angina pectoris		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (1,8)	17 (0,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,50 [0,28; 0,89]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,50 [0,28; 0,89]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0165	
PT Herzinsuffizienz chronisch		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (1,7)	18 (1,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,56 [0,32; 1,00]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,56 [0,31; 1,00]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0462	
PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (1,7)	18 (1,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,56 [0,32; 1,00]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,56 [0,31; 1,00]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0462	
PT Vorhofflimmern (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (2,4)	24 (1,3)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,55 [0,33; 0,89]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,54 [0,33; 0,89]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0144	

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - UE nach SOC und PT**	**Placebo**	**Empagliflozin**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	476 (25,6)	411 (22,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,86 [0,77; 0,97]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,82 [0,71; 0,96]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,06; -0,01]	
p-Wert[c]	0,0124	
PT Hyperurikämie		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	115 (6,2)	63 (3,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,55 [0,41; 0,74]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,53 [0,39; 0,73]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,04; -0,01]	
p-Wert[c]	<0,0001	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	108 (5,8)	79 (4,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,73 [0,55; 0,97]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,72 [0,53; 0,97]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0296	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	107 (5,7)	71 (3,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,66 [0,49; 0,89]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,65 [0,48; 0,88]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
p-Wert[c]	0,0057	
PT Akute Nierenschädigung		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (3,0)	35 (1,9)

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - UE nach SOC und PT**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,64 [0,42; 0,97]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,63 [0,41; 0,97]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0328	
PT Akute Nierenschädigung (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (3,0)	35 (1,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,64 [0,42; 0,97]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,63 [0,41; 0,97]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0328	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE)		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (1,6)	16 (0,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,53 [0,29; 0,98]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,53 [0,29; 0,97]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0378	
PT Obstipation		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (1,4)	57 (3,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,11 [1,34; 3,32]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,15 [1,35; 3,41]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,02 [0,01; 0,03]	
p-Wert[c]	0,0009	
PT Kopfschmerzen		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (0,9)	35 (1,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,19 [1,22; 3,94]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,21 [1,22; 4,01]	

EMPEROR-Reduced **Nebenwirkungen - UE nach SOC und PT**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0074	
PT Dyspnoe		
Anzahl Patienten, N	1.863	1.863
Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (2,8)	28 (1,5)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,53 [0,34; 0,83]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,52 [0,33; 0,83]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
p-Wert[c]	0,0050	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Auf SOC Ebene ergab sich für Herzerkrankungen (UE und SUE) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Empagliflozin-Arms. Die spiegelte sich auch auf Preferred Term Ebene für Herzinsuffizienz (UE und SUE) wider. Die Analysen auf Preferred Term Ebene für ventrikuläre Tachykardie, Obstipation und Kopfschmerzen zeigten dagegen für Placebo einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber Empagliflozin. Bei den übrigen Analysen bezüglich UE Raten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Empagliflozin. Dies betraf aus SOC Ebene Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SUE) und Leber- und Gallenerkrankungen (SUE) und auf Preferred Term Ebene Angina pectoris, chronische Herzinsuffizienz (UE und SUE), Vorhofflimmern (SUE), Hyperurikämie, Akute Nierenschädigung (UE und SUE) und Dyspnoe (Tabelle 4-110).

4.3.1.3.1.4.2 SUGAR-DM-HF

Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.

4.3.1.3.1.4.2.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus SUGAR-DM-HF

SUGAR-DM-HF **Nebenwirkungen - Gesamtraten**	**Placebo**	**Empagliflozin**
SUE		
Anzahl Patienten, N	53	52
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (30,2)	15 (28,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,96 [0,53; 1,73]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,94 [0,41; 2,17]	
Risikodifferenz [95%-KI][a]	-0,01 [-0,19; 0,16]	
p-Wert[a,b]	1,0000	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Anzahl Patienten, N	53	52
Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0)	5 (9,6)[d]
Relatives Risiko [95%-KI]	-[c]	
Odds Ratio [95%-KI]	-[c]	
Risikodifferenz [95%-KI][a]	0,10 [0,02; 0,18]	
p-Wert[a,b]	0,0269	

a: eigene Berechnung
b: exakter Test nach Fisher
c: kein Effektschätzer berechnet, da Division durch 0
d: davon 3 Patienten mit „Übelkeit und Erbrechen“, 1 Patient mit „Gewichtsverlust“ und 1 Patient mit „Leberschaden“ (Lee et al., 2021a)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Die Gesamtraten für SUE waren in dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm etwa gleich groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-KI lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen. Im Empagliflozin-Arm brachen mehr Patienten als im Placebo-Arm die Studie aufgrund von UE ab (Tabelle 4-111).

4.3.1.3.1.4.2.2 Weitere berichtete UE

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm für die folgenden weiteren berichteten UE festgestellt: Leberschaden, Nierenfunktionsstörung/Hyperkaliämie/metabolische Azidose, Ketoazidose, jegliche Symptome von Hypotonie, Volumenmangel einschließlich Präsynkope/Synkope und Stürze, Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und Kreatininwert >221 µmol/l (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.4.2.3 SUE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)

Für alle im separaten Anhang 4-G dargestellten SUE wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Die Häufigkeit der Ereignisse war vergleichbar in beiden Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.4.3 EMPA-TROPISM

Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Abgesehen von den oben genannten Operationalisierungen mit im vorliegenden Dossier inkl. Anhang berichteten Ergebnissen, liegen keine dossierrelevanten Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen vor.

4.3.1.3.1.4.3.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Gesamtraten aus EMPA-TROPISM

EMPA-TROPISM **Nebenwirkungen - Gesamtraten**	**Placebo**	**Empagliflozin**
SUE		
Anzahl Patienten, N	40	40
Patienten mit Ereignis, n (%)[a]	2 (5,0)[e]	1 (2,5)[f]
Relatives Risiko [95%-KI][b]	0,50 [0,05; 5,30]	
Odds Ratio [95%-KI][b]	0,49 [0,04; 5,60]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,11; 0,06]	
p-Wert[b,c]	1,0000	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Anzahl Patienten, N	40	40
Patienten mit Ereignis, n (%)[g]	0 (0)	1 (2,5)[h]
Relatives Risiko [95%-KI]	-[d]	
Odds Ratio [95%-KI]	-[d]	
Risikodifferenz [95%-KI][a]	0,03 [-0,02; 0,07]	
p-Wert[b,c]	1,0000	

a: Von den in der Publikation (supplemental tables 1 und 2) (Santos-Gallego et al., 2021b) angegebenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wird angenommen, dass es sich um die Anzahl der Ereignisse handelt. Daher wurden die Ereignisraten aus dem Studienregister clinicaltrials.gov angegeben (Clinicaltrials.gov, 2021b).

b: eigene Berechnung

c: exakter Test nach Fisher

d: kein Effektschätzer berechnet, da Division durch 0

EMPA-TROPISM Nebenwirkungen - Gesamtraten	Placebo	Empagliflozin
e: davon 2 Patienten mit „Kammerflimmern“, 1 Patient mit „Veschlechterung Herzinsuffizienz“, 2 Patienten mit „neuer Defibrillator“. 2 Patienten mit „Pleuraerguss“ (keine Angaben zur Zuordnung der Ereignisse zu bestimmten Patienten vorhanden) (Clinicaltrials.gov, 2021b). f: „maligne ventrikuläre Tachykardie“, „neuer Defibrillator“, „neues Cardiomems-Implantat“ (Clinicaltrials.gov, 2021b). g: aus (Santos-Gallego et al., 2021b) h: aus den Angaben in (Santos-Gallego et al., 2021b) geht nicht eindeutig hervor, ob es sich um das Ereignis „Migräne“ handelt KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

In der EMPA-TROPISM Studie sind insgesamt nur sehr wenige UE in beiden Behandlungsarmen aufgetreten. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-KI lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen (siehe Tabelle 4-112).

4.3.1.3.1.4.3.2 Weitere berichtete UE

Bei den im separaten Anhang 4-G dargestellten weiteren berichteten UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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. [20]

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.
- 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.

[16] unbesetzt

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.

Basis der Subgruppenbetrachtungen ist die EMPEROR-Reduced Studie. Bei den ebenfalls eingeschlossenen Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM handelt es sich um Studien Dritter, bei denen Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese beiden Studien nicht vor.

Die verwendete Methodik bezüglich Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-113 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt. Aufgrund der fallzahlbedingt hohen Irrtumswahrscheinlichkeit für falsch-positive Interaktionstests wird für die Behandlungs-Subgruppenmerkmal-Interaktion aus der Cox-Regressionsanalyse eine Grenze von $p<0,05$ angenommen, bei deren Unterschreiten die Endpunktergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal dargestellt und im Hinblick auf potenzielle Effektmodifikation diskutiert werden.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests nach Endpunkt und Merkmal dargestellt. Ergebnisse getrennt nach Subgruppenmerkmal werden im Fall von $p<0,05$ tabelliert und beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.7ff). Anschließend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben statistischer Signifikanz auch Gesamtergebnisse, Konsistenz, medizinische Rationale und Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt. Da die analysierten Endpunkte teilweise Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte (z. B. MACE-3/kombinierter renaler Endpunkt) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern stattdessen zusammengefasst für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal interpretiert (Abschnitt 4.3.1.3.3).

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced

Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Mortalität															
Gesamtmortalität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Morbidität															
Hospitalisierung jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HHF	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
HHF (inkl. wiederholter Ereignisse)	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod oder HHF	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
MACE-3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TIA	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	●	●	●	n.d.[a]	●	●	n.d.[a]	n.d.[a]	●	n.d.[a]	n.d.[a]
Vorhofflimmern	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Renale Morbidität															
Kombinierter renaler Endpunkt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Akute Nierenschädigung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neigung der eGFR	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Entwicklung eines Diabetes mellitus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand mittels EQ-VAS															
Verschlechterung um ≥7 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung um ≥7 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stabilität (Verschlechterung um <7 Punkte oder Verbesserung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung um ≥10 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung um ≥10 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Stabilität (Verschlechterung um <10 Punkte oder Verbesserung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität															
KCCQ-CSS															
Verschlechterung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ – Overall Summary Score (OSS)															
Verschlechterung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ – Total Symptom Score (TSS)															
Verschlechterung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung um ≥5 Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Nebenwirkungen															
Gesamtraten															
UE	●	●[b]	●	○	○	●	○	●[c]	○	○	○	○	○	○	○
SUE	●	●[b]	●	○	○	●	○	●[c]	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	●	●[b]	●	○	○	●	○	●[c]	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI															
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)	●	●[b]	○	○	○	●	○	●[c]	○	○	○	○	●	○	○
Spezifische UE															
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)	●	●[b]	○	○	○	●	○	●[c]	○	○	○	○	○	○	○
Sepsis (gemäß Prüfarzt)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache															
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache (SUE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT															
SOC Herzerkrankungen	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
SOC Herzerkrankungen (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Herzinsuffizienz	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Herzinsuffizienz (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Tachykardie ventrikulär	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Angina pectoris	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Herzinsuffizienz chronisch	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Vorhofflimmern (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Hyperurikämie	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Akute Nierenschädigung	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Akute Nierenschädigung (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE)	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Obstipation	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Kopfschmerzen	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○
PT Dyspnoe	●	○	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Da in den beiden Studienarmen zusammen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

b: Die a priori definierten Trennpunkte dieses Subgruppenmerkmals für diese Endpunkte waren <50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. 75 bis <85 Jahre vs. ≥85 Jahre. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Wirksamkeitsendpunkten wurden die zu den Wirksamkeitsendpunkten konsistenten Trennpunkte <65 Jahre vs. ≥65 Jahre berücksichtigt.

c: Die a priori definierten Trennpunkte dieses Subgruppenmerkmals für diese Endpunkte waren eGFR ≥90 vs. 60 bis <90 vs. 45 bis <60 vs. 30 bis <45 vs. <30. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Wirksamkeitsendpunkten wurden die zu den Wirksamkeitsendpunkten konsistenten Trennpunkte eGFR ≥60 vs. <60 berücksichtigt.

AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; CCU: Coronary Care Unit; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CSS: Clinical summary score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE: Major Adverse Cardiac Event; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; OSS: Overall summary score;

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TIA: Transitorische ischämische Attacke; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)															

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-114 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.

4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPEROR-Reduced

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPEROR-Reduced

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Mortalität															
Gesamtmortalität	0,4917	0,6095	0,3812	0,2837	0,4258	0,6903	0,6755	0,6249	0,7074	0,3177	0,0748	0,0983	0,2499	0,2925	0,5423
Kardiovaskulärer Tod	0,1298	0,9135	0,4261	0,8752	0,2475	0,9807	0,6986	0,3680	0,6797	0,6085	0,0908	0,1014	0,3684	0,2681	0,2729
Morbidität															
Hospitalisierung jeglicher Ursache	0,7955	0,3919	0,1791	0,1893	**0,0198**	0,5313	0,2366	**0,0102**	0,5449	0,0620	0,2032	0,6095	0,7897	0,2093	0,6264
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)	0,5907	0,4969	0,0772	0,1650	0,4191	0,6850	0,9323	0,1293	0,4296	0,2146	0,5786	0,6871	0,7677	0,6258	0,7550
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache	0,7459	0,5954	0,1850	0,2749	0,1043	0,7483	0,4991	**0,0242**	0,5554	0,0977	0,2484	0,9239	0,8908	0,2353	0,8914
HHF	0,2094	0,3550	**0,0418**	**0,0220**	**0,0190**	0,6585	**0,0363**	**0,0259**	0,2690	0,2403	**0,0479**	0,6568	0,5025	0,0511	0,0975

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
HHF (inkl. wiederholter Ereignisse)	0,3679	0,2804	0,0553	0,0832	0,4006	0,4428	0,4681	0,1233	0,5561	0,6195	0,3837	0,8782	0,7159	0,2103	0,1287
HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)	0,3331	0,8946	0,7116	0,7410	0,1367	0,6693	0,6392	0,3245	0,3340	0,5082	0,2733	0,4341	0,9512	0,2968	0,1163
Kardiovaskulärer Tod oder HHF	0,0837	0,4909	0,1004	0,1634	0,2716	0,5690	0,1694	0,1428	0,4498	0,1485	**0,0430**	0,9345	0,3101	**0,0293**	0,8540
MACE-3	0,1899	0,5245	0,2482	0,4845	0,5395	0,7320	0,5347	0,3780	0,6080	0,7897	0,2625	**0,0292**	0,1563	0,2529	0,3379
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	0,6616	0,6357	0,4700	**0,0242**	0,0577	0,9103	0,6467	0,8069	0,8165	0,6653	0,6590	0,9673	0,4355	0,9654	0,2309
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	0,2580	0,9560	0,5898	0,5112	0,7016	0,4905	0,8277	0,8217	0,6850	0,3900	0,8952	0,1515	0,2131	0,2824	0,6685
TIA	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,9914	0,5200	0,3171	-[a]	0,9909	0,5285	-[a]	-[a]	0,3512	-[a]	-[a]
Vorhofflimmern	0,9220	0,2968	0,4316	0,4460	0,7986	0,9550	**0,0478**	0,2948	0,1386	0,4307	0,4300	**0,0249**	0,5077	0,1882	0,7878
Renale Morbidität															

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Kombinierter renaler Endpunkt	0,9136	0,9427	0,1395	0,2217	0,5662	0,6516	0,8055	0,7775	0,1123	0,3991	0,5129	0,1849	0,7125	0,2651	0,9170
Akute Nierenschädigung	0,6614	0,5662	0,9793	0,9089	0,3318	0,4184	0,6923	0,7932	0,3420	0,3123	0,5357	0,5930	0,8921	0,5428	0,4774
Neigung der eGFR Änderung zu Baseline	0,6071	0,8764	0,7487	0,6281	0,0710	0,1455	0,3909	**0,0358**	0,7858	0,5719	0,1869	0,3578	0,8079	**0,0262**	0,4321
Entwicklung eines Diabetes mellitus	0,1133	**0,0432**	0,3506	0,9739	0,8738	-[b]	0,4519	0,0969	**0,0189**	0,8124	**0,0282**	0,7621	0,3077	0,3009	0,1488
Gesundheitszustand mittels EQ-VAS															
Verschlechterung um ≥7 Punkte[c]	0,6823	0,6839	0,7937	0,8817	0,7428	0,9748	0,1672	0,9871	0,4235	0,2309	0,7387	0,7188	0,5319	0,7537	0,4961
Verbesserung um ≥7 Punkte[c]	0,1932	0,8717	0,9900	0,8522	0,9764	0,4074	0,2982	0,4869	0,5178	0,1644	0,6158	0,5909	0,6473	0,9709	0,8175
Stabilität (Verschlechterung um <7 Punkte oder Verbesserung)[c]	0,6061	0,8864	0,9750	0,9652	0,7074	0,9534	0,1812	0,6686	0,6375	0,2832	0,8183	0,7816	0,5515	0,8623	0,3984

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Verschlechterung um ≥10 Punkte[c]	0,5432	0,6785	0,4217	0,9123	0,7519	0,7013	0,0911	0,9455	0,5437	0,1931	0,6838	0,6668	0,4858	0,9237	0,5354
Verbesserung um ≥10 Punkte[c]	0,2568	0,5878	0,9930	0,7840	0,8510	0,3368	0,5748	0,5804	0,4884	0,1117	0,5721	0,7951	0,7119	0,8162	0,7393
Stabilität (Verschlechterung um <10 Punkte oder Verbesserung)[c]	0,4922	0,8909	0,7917	0,9951	0,6999	0,7203	0,1038	0,7252	0,7720	0,2387	0,7974	0,7275	0,4937	0,9910	0,4551
Lebensqualität															
KCCQ-CSS															
Verschlechterung um ≥5 Punkte[c]	**0,0151**	0,6180	0,2369	0,8145	0,6969	0,5751	0,9532	0,2470	0,2202	0,5622	0,2334	0,4572	0,5045	**0,0235**	0,8141
Verbesserung um ≥5 Punkte[c]	0,2057	0,4528	0,7277	0,7403	0,1889	0,6725	0,7102	0,1311	0,5783	0,8249	0,2092	0,4131	0,6320	0,0635	0,7164
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)[c]	**0,0102**	0,8709	0,2882	0,8004	0,6996	0,6567	0,8627	0,5004	0,2568	0,4293	0,2428	0,4468	0,5673	**0,0226**	0,9839

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
KCCQ – Overall Summary Score (OSS)															
Verschlechterung um ≥5 Punkte[c]	0,1680	0,1600	0,2724	0,9209	0,7879	0,5071	0,6328	0,4198	0,5619	0,8445	0,3125	0,2834	0,5482	0,2004	0,8512
Verbesserung um ≥5 Punkte[c]	0,1832	0,6786	0,6551	0,9923	**0,0438**	0,2188	0,9501	0,6244	0,4212	0,8019	0,0624	0,1380	0,1756	0,1086	0,4135
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)[c]	0,0771	0,3270	0,4510	0,4806	0,7757	0,5014	0,5108	0,6729	0,5859	0,6164	0,2225	0,2977	0,4998	0,2156	0,5900
KCCQ – Total Symptom Score															
Verschlechterung um ≥5 Punkte[c]	0,1786	0,3902	0,5662	0,2894	0,2110	0,5230	0,9394	0,0926	0,3010	0,4652	0,6285	0,1516	0,3884	0,6664	0,8933
Verbesserung um ≥5 Punkte[c]	0,7959	0,5823	0,4791	0,2902	0,1744	0,7363	0,8864	0,8746	0,8432	0,8677	0,3361	0,3127	0,6557	0,1874	0,5920
Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte	0,1532	0,5639	0,8033	0,4735	0,2341	0,4409	0,7869	0,1603	0,2876	0,5480	0,5310	0,1684	0,3715	0,6656	0,9962

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
oder Verbesserung)[c]															
Nebenwirkungen															
Gesamtraten UE															
UE	0,5159	0,8899	0,8503	0,6048	**0,0429**	0,6814	0,4040	0,8280	0,6818	0,6372	0,3338	0,6777	0,1243	0,3194	0,2736
SUE	0,6542	0,2486	0,2766	0,9824	0,0527	0,9176	0,2370	0,0518	0,1179	0,2274	0,4149	0,5051	0,5444	0,4016	0,7342
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,5069	0,4190	0,1833	0,5356	0,1943	0,8617	0,2772	0,4674	0,9422	0,5008	0,1615	0,9039	0,1474	0,6124	0,6415
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse															
UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	0,8181	0,7325	0,7349	0,1470	**0,0129**	0,9484	0,3430	0,7708	0,4686	0,4142	0,6466	0,7727	0,0823	0,4663	0,9746
SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	0,7978	0,1069	0,3027	0,1965	**0,0376**	0,2412	0,5742	**0,0044**	0,0762	0,3583	0,1581	0,2774	0,2727	0,7413	0,2790
AESI															

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)	0,6004	0,5458	0,6630	0,6865	0,3712	0,3216	0,7892	0,8272	0,6635	0,2887	0,8276	0,9822	0,9662	0,7760	0,8403
Spezifische UE															
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)	0,4265	0,1748	0,9897	0,9123	0,8877	0,1444	0,9923	0,3537	0,2028	**0,0431**	0,0586	0,1410	0,7077	**0,0462**	0,7819
Sepsis (gemäß Prüfarzt)	0,0592	0,8283	0,2362	0,2519	0,8162	0,3639	**0,0209**	0,6191	0,7997	0,6528	0,4180	0,1939	0,4754	0,5314	0,7428
Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE)	0,0592	0,8283	0,2362	0,2519	0,8162	0,3639	**0,0209**	0,6191	0,7997	0,6528	0,4180	0,1939	0,4754	0,5314	0,7428
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache	0,2769	0,9565	0,0901	0,1443	0,6570	0,0706	0,0580	0,6047	0,6432	0,8968	0,6331	0,1314	0,3413	0,7724	0,5950
Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektione	0,2769	0,9565	0,0901	0,1443	0,6570	0,0706	0,0580	0,6047	0,6432	0,8968	0,6331	0,1314	0,3413	0,7724	0,5950

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
n oder wegen unbekannter Ursache (SUE)															
UE nach SOC und PT															
SOC Herzerkrankungen	0,8548	0,2900	0,2600	0,3953	**0,0074**	0,2534	0,1646	**0,0469**	**0,0152**	0,1167	0,3096	0,5449	0,3114	0,3871	0,8231
SOC Herzerkrankungen (SUE)	0,8237	0,1686	0,0689	0,3714	**0,0010**	0,2310	0,0930	**0,0051**	**0,0447**	0,0694	0,3085	0,5814	0,2556	0,3473	0,5562
PT Herzinsuffizienz	0,8097	0,2682	0,2545	0,3977	**0,0002**	0,3686	0,1856	0,0806	**0,0107**	0,8568	0,1264	0,3638	0,1157	0,2394	0,1425
PT Herzinsuffizienz (SUE)	0,8097	0,2682	0,2545	0,3977	**0,0002**	0,3686	0,1856	0,0806	**0,0107**	0,8568	0,1264	0,3638	0,1157	0,2394	0,1425
PT Tachykardie ventrikulär	0,1608	0,5116	0,8946	0,6259	0,2852	0,2983	0,5572	0,9882	0,2035	0,6367	0,5079	0,9839	0,8559	0,4940	0,3907
PT Angina pectoris	0,5977	0,8492	0,8242	0,6012	0,9851	0,3201	0,6352	0,3000	0,1949	0,4330	0,4951	0,8358	0,4205	0,4159	0,4864
PT Herzinsuffizienz chronisch	0,2613	0,4958	0,7881	0,0635	0,8823	0,0518	0,1536	**0,0053**	0,4019	0,1625	0,5685	0,7875	0,5249	0,4395	0,5715
PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE)	0,2613	0,4958	0,7881	0,0635	0,8823	0,0518	0,1536	**0,0053**	0,4019	0,1625	0,5685	0,7875	0,5249	0,4395	0,5715

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
PT Vorhofflimmern (SUE)	0,4704	0,1923	0,9899	0,7800	**0,0262**	0,9764	0,4766	0,6818	0,1243	0,8686	0,5876	0,8870	0,7004	0,2465	0,4281
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,6448	0,8361	0,4987	0,1030	**0,0097**	0,1386	0,4302	0,8751	**0,0067**	0,1182	0,8893	0,9544	0,2933	0,9471	0,6270
PT Hyperurikämie	0,6576	0,5277	0,5236	0,7289	**0,0256**	0,7830	0,9213	0,2004	0,2899	**0,0435**	0,7045	0,1096	0,5755	0,6028	0,8927
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,1323	0,7091	0,1838	0,8686	**0,0066**	0,4574	0,0897	0,8578	0,3857	0,3447	0,3311	0,9367	0,4863	0,6383	**0,0221**
SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SUE)	0,8174	0,1738	0,4871	0,3748	0,1738	0,9869	0,5841	0,8983	0,6225	0,4117	0,5224	0,8548	0,6398	0,5869	0,7202
PT Akute Nierenschädigung	0,4602	0,4347	0,9534	0,9246	0,2110	0,8310	0,9677	0,7527	0,6830	0,6984	0,7884	0,7261	0,9283	0,8951	0,6003
PT Akute Nierenschädigung (SUE)	0,4602	0,4347	0,9534	0,9246	0,2110	0,8310	0,9677	0,7527	0,6830	0,6984	0,7884	0,7261	0,9283	0,8951	0,6003
SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE)	0,2032	0,3981	0,6914	0,3865	0,2655	0,2144	0,2134	**0,0358**	0,3576	0,1217	0,6852	0,1619	0,4020	0,6730	0,9877

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Ätiologie der Herzinsuffizienz**	**Physiologie der Herzinsuffizienz**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ARNi zu Studienbeginn**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NTproBNP zu Studienbeginn**
PT Obstipation	0,1537	0,6777	0,7893	0,2637	0,8863	0,5959	0,9173	0,9770	0,9867	0,6474	0,5946	0,9415	0,3175	0,6490	0,6335
PT Kopfschmerzen	**0,0165**	0,1000	0,5033	0,5851	**0,0475**	0,6275	0,5945	0,1464	0,1363	0,4922	0,1669	0,0559	0,6631	**0,0367**	0,1054
PT Dyspnoe	**0,0062**	0,3649	0,9922	0,7300	0,8848	0,9025	0,2988	0,8431	0,2907	0,2544	0,3431	0,8239	0,4837	0,1046	0,3681

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Zur Methodik der Berechnung der Interaktionsterme siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

a: Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

b: Subgruppenmerkmal nicht ausgewertet, da für diesen Endpunkt nur Patienten mit Prädiabetes berücksichtigt wurden.

c: Interaktionsterme aus dem Modell für das Relative Risiko (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Interaktionsterme aus dem Modell für das Odds Ratio können dem separaten Anhang 4-G entnommen werden.

AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; CCU: Coronary Care Unit; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CSS: Clinical summary score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE: Major Adverse Cardiac Event; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; OSS: Overall summary score; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TIA: Transitorische ischämische Attacke; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.3 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie SUGAR-DM-HF

Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese Studie nicht vor.

4.3.1.3.2.4 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SUGAR-DM-HF

Bei der Studie SUGAR-DM-HF handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese Studie nicht vor.

4.3.1.3.2.5 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPA-TROPISM

Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese Studie nicht vor.

4.3.1.3.2.6 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMPA-TROPISM

Bei der Studie EMPA-TROPISM handelt es sich um eine Studie Dritter, bei der Boehringer Ingelheim lediglich finanziell beteiligt war. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lagen für diese Studie nicht vor.

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.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Reduced

4.3.1.3.2.7.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1401	1399	466	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	559 (39,9)	449 (32,1)	237 (50,9)	239 (51,5)
HR [95%-KI][a]	0,75 [0,66; 0,85]		0,97 [0,81; 1,17]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,7760	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association

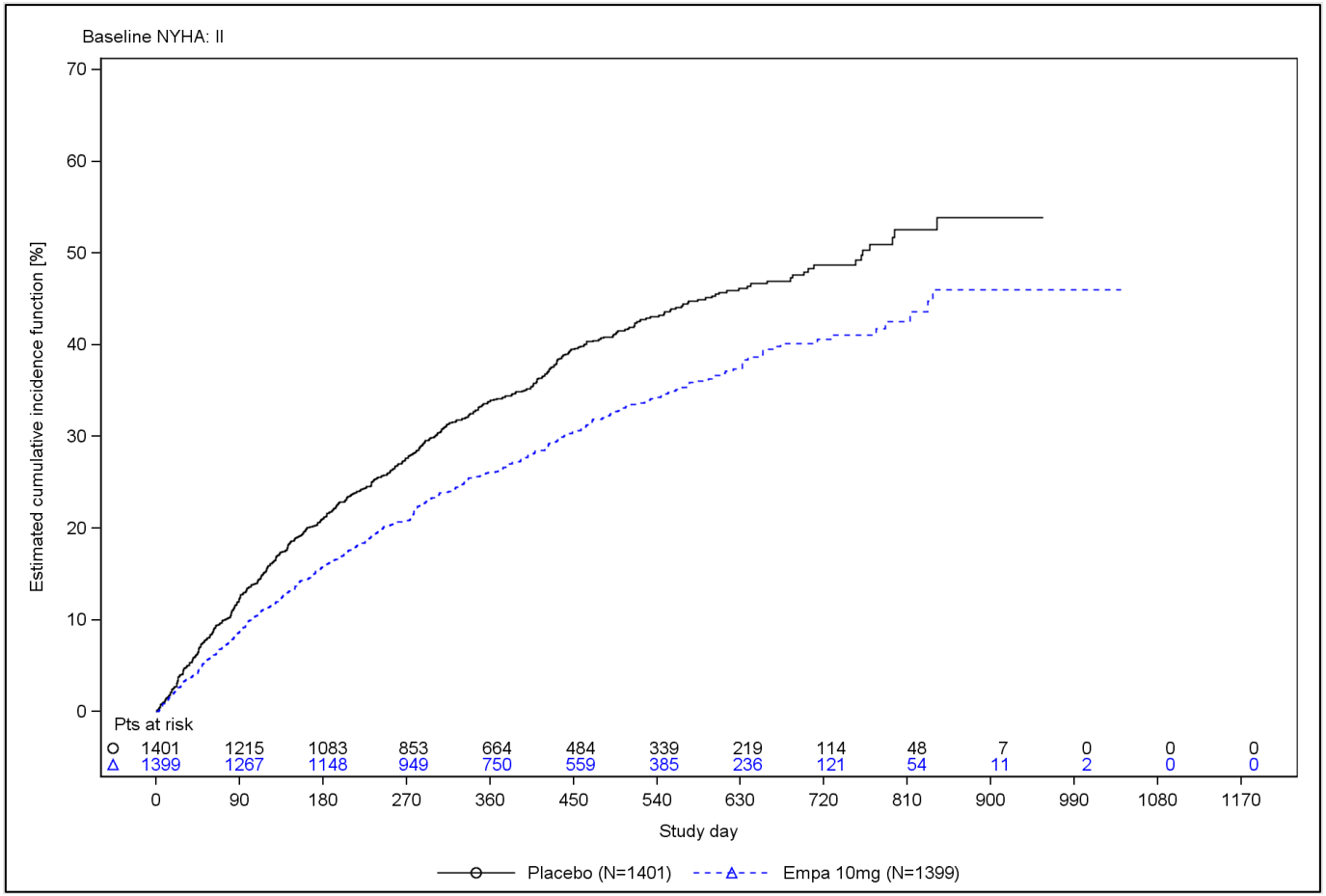


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn=II)

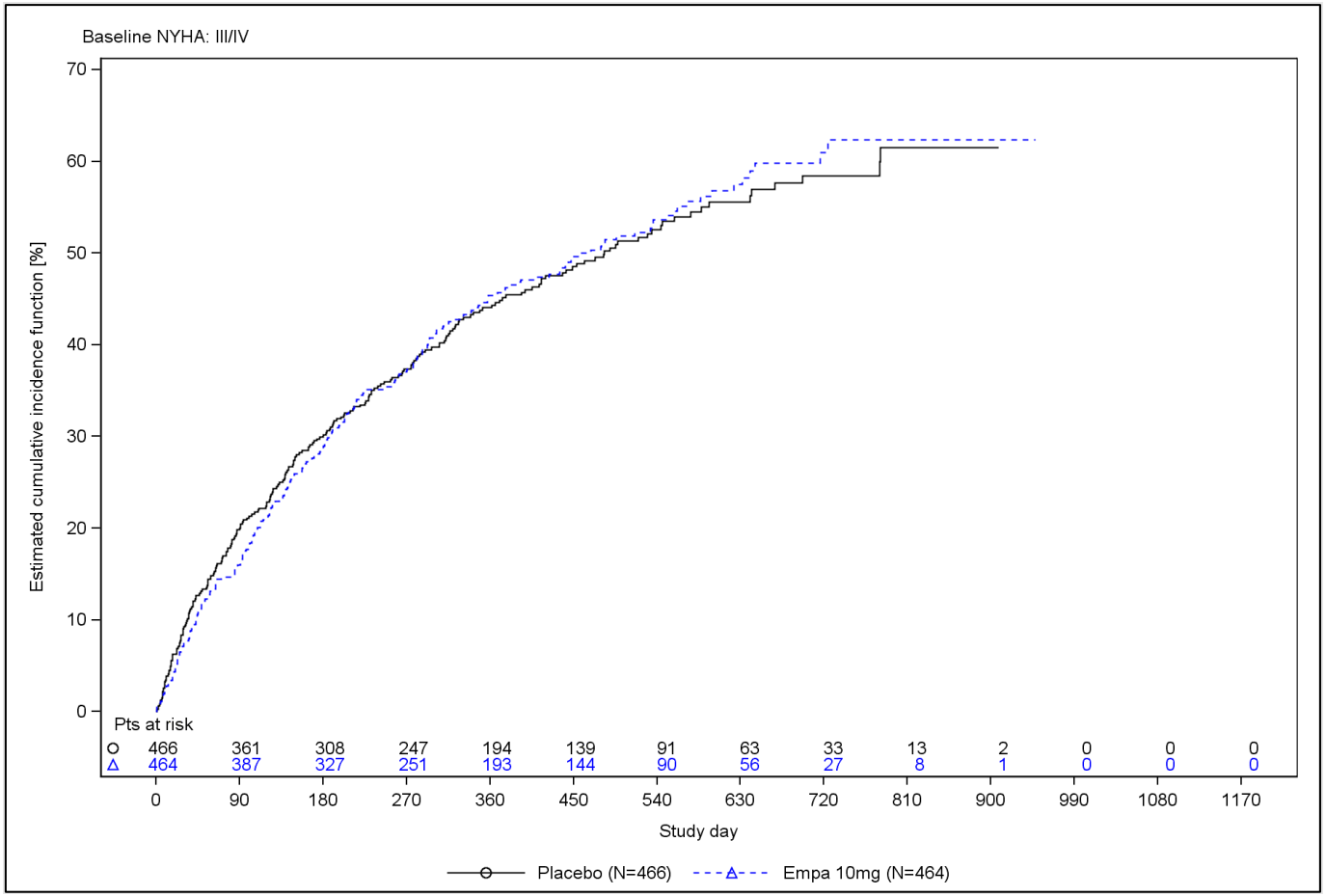


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn=III/IV)

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	960	969	906	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	386 (40,2)	298 (30,8)	409 (45,1)	390 (43,7)
HR [95%-KI][a]	0,71 [0,61; 0,82]		0,93 [0,81; 1,06]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,2786	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

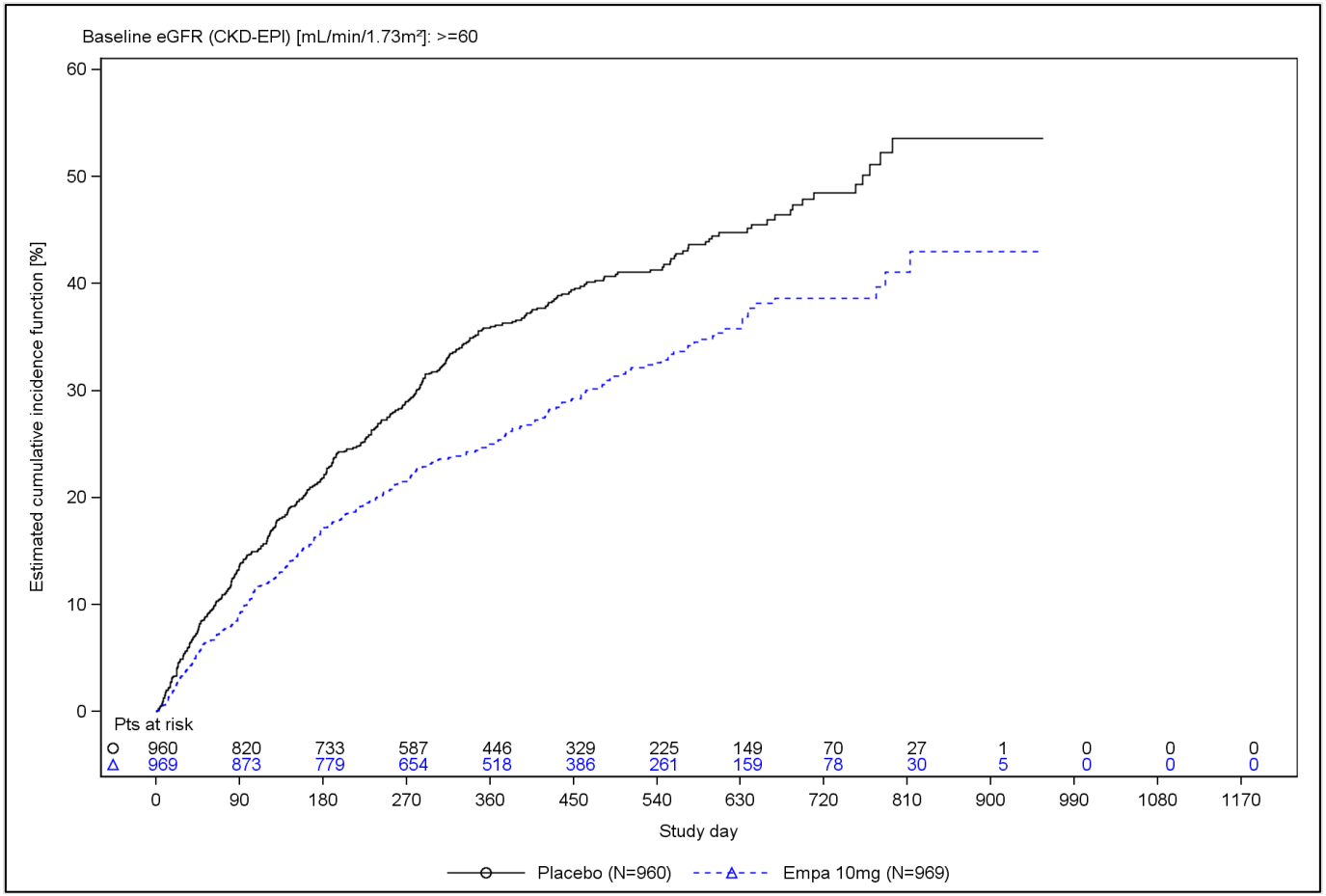


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60)

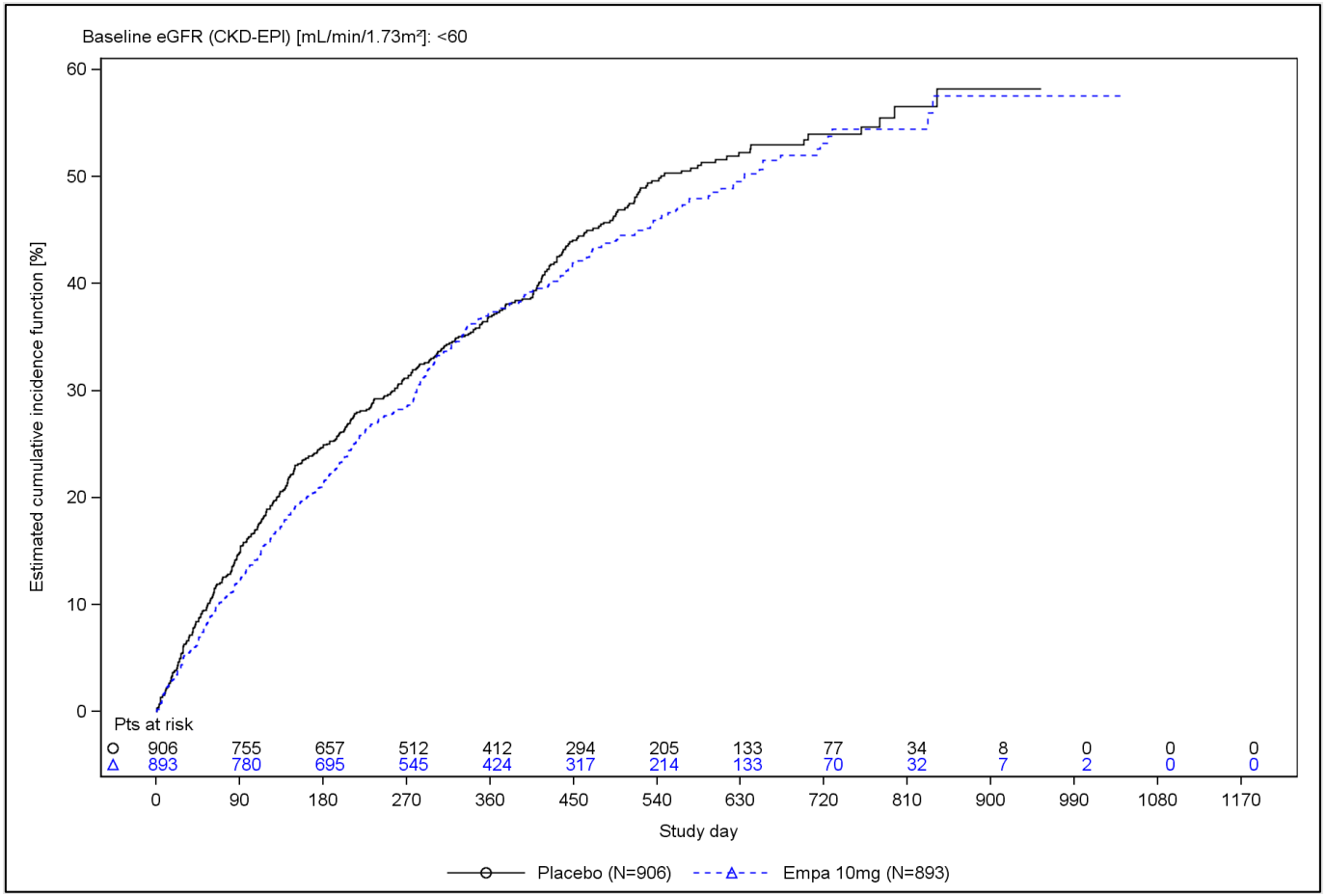


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]=<60)

4.3.1.3.2.7.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	960	969	906	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	417 (43,4)	329 (34,0)	442 (48,8)	414 (46,4)
HR [95%-KI][a]	0,72 [0,63; 0,84]		0,91 [0,79; 1,04]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,1593	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

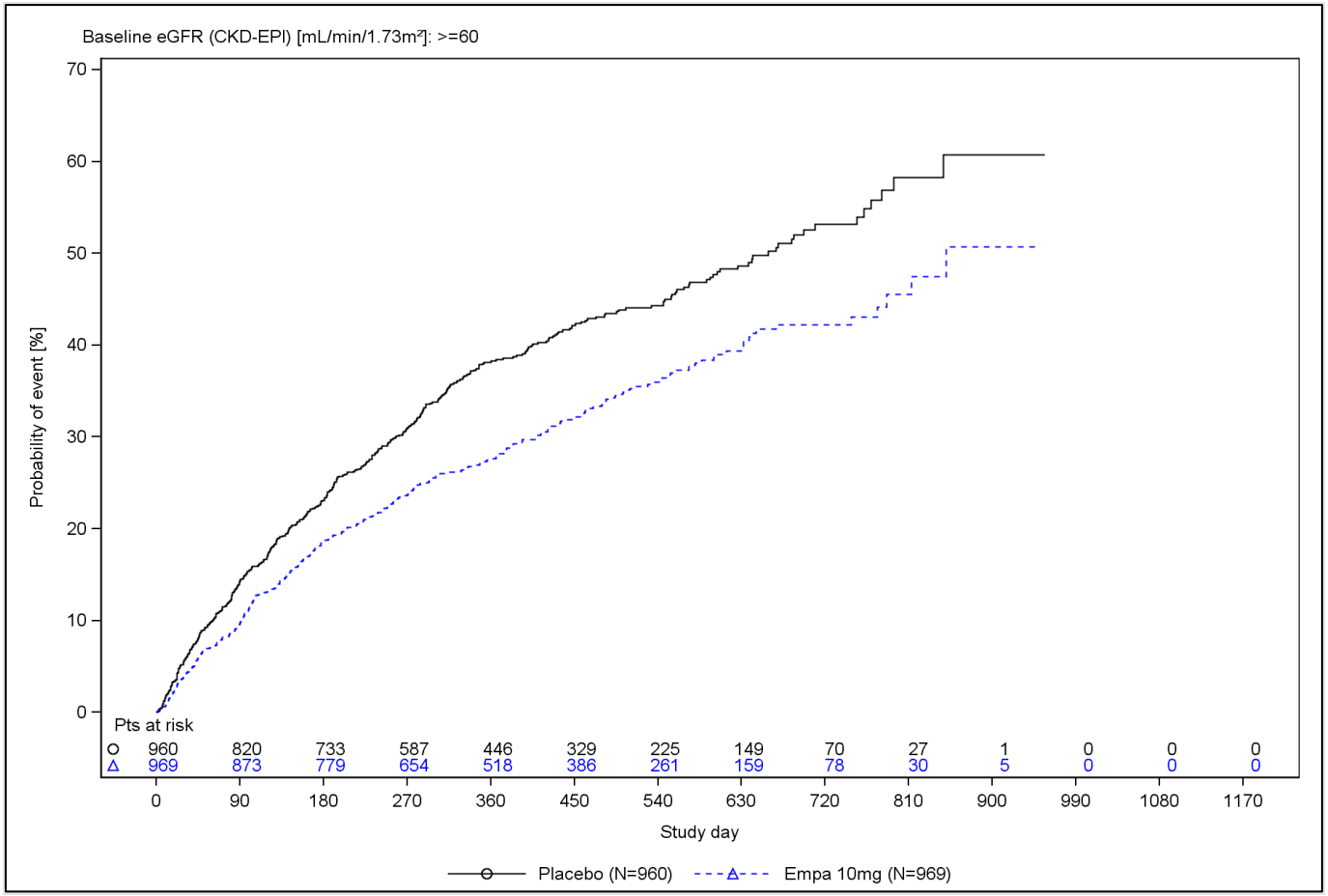


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60)

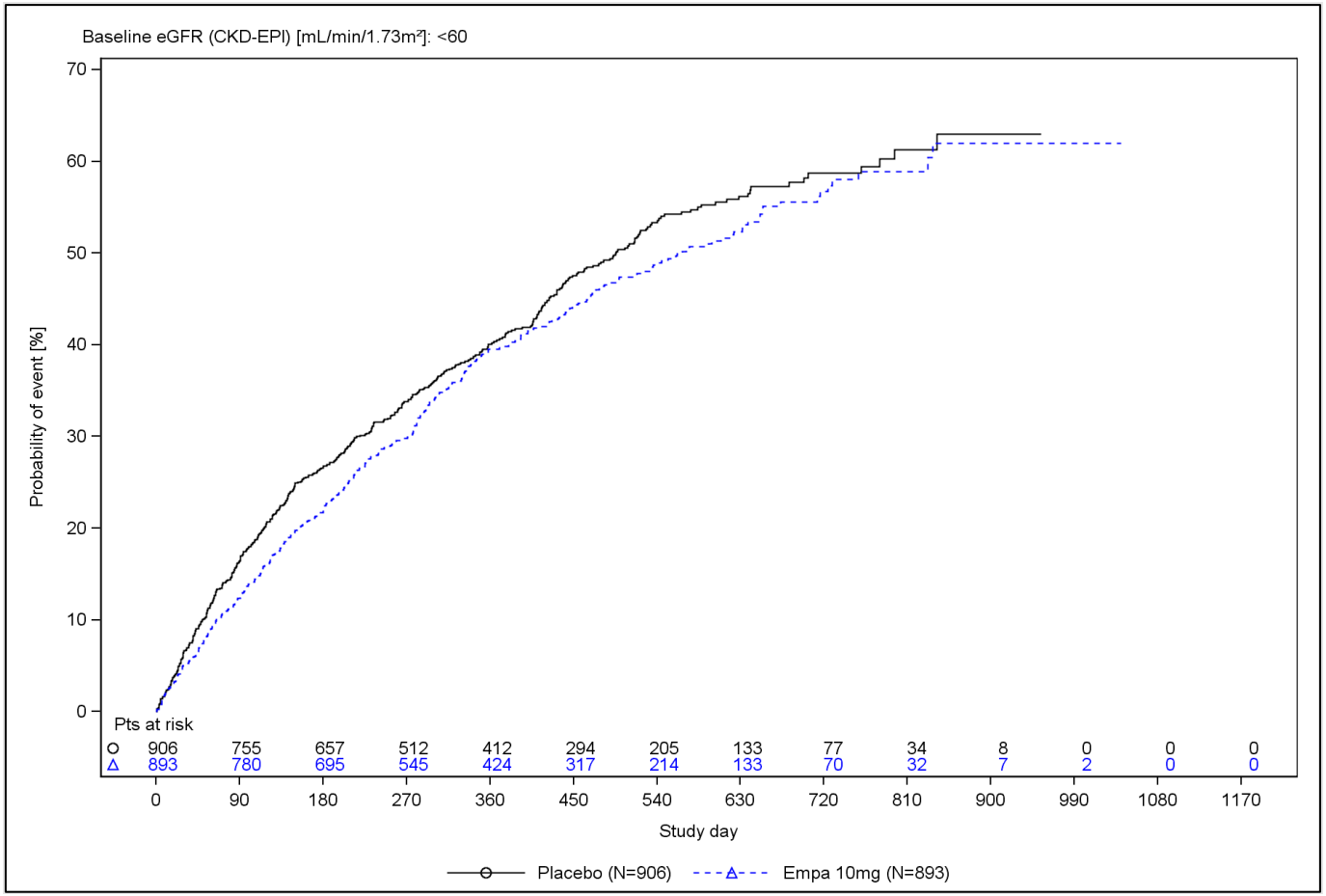


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²]=<60)

4.3.1.3.2.7.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal Region)

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empa-gliflozin**	**Placebo**	**Empa-gliflozin**	**Placebo**	**Empa-gliflozin**	**Placebo**	**Empa-gliflozin**	**Placebo**	**Empa-gliflozin**
Region	**Nordamerika**		**Lateinamerika**		**Europa**		**Asien**		**Andere**	
Anzahl Patienten, N	213	212	645	641	677	676	245	248	87	86
Patienten mit Ereignis, n (%)	55 (25,8)	42 (19,8)	104 (16,1)	64 (10,0)	103 (15,2)	98 (14,5)	69 (28,2)	36 (14,5)	11 (12,6)	6 (7,0)
HR [95%-KI][a]	0,72 [0,48; 1,08]		0,60 [0,44; 0,81]		0,95 [0,72; 1,25]		0,46 [0,31; 0,70]		0,55 [0,20; 1,48]	
p-Wert[a]	0,1122		0,0011		0,7184		0,0002		0,2355	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

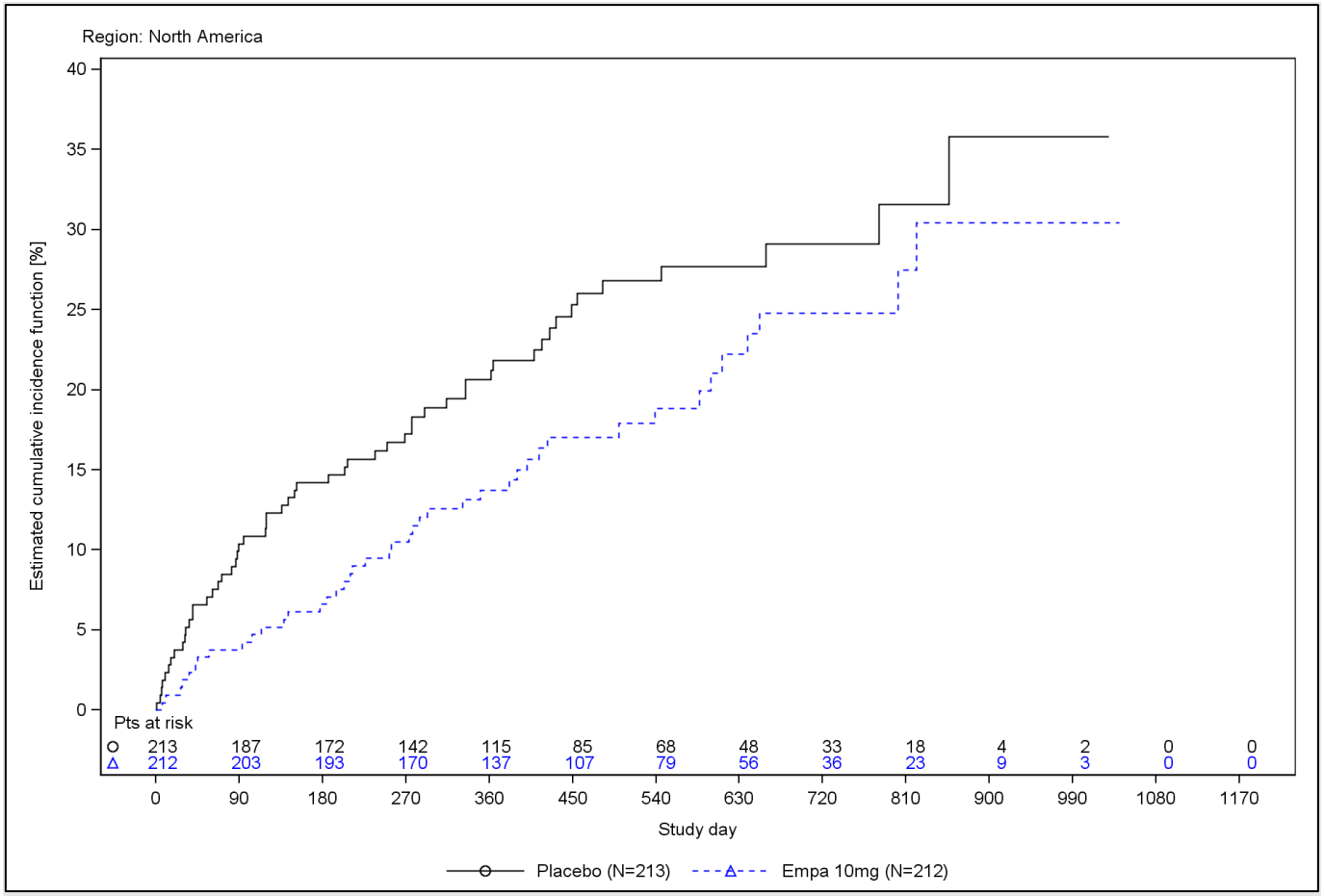


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Nordamerika)

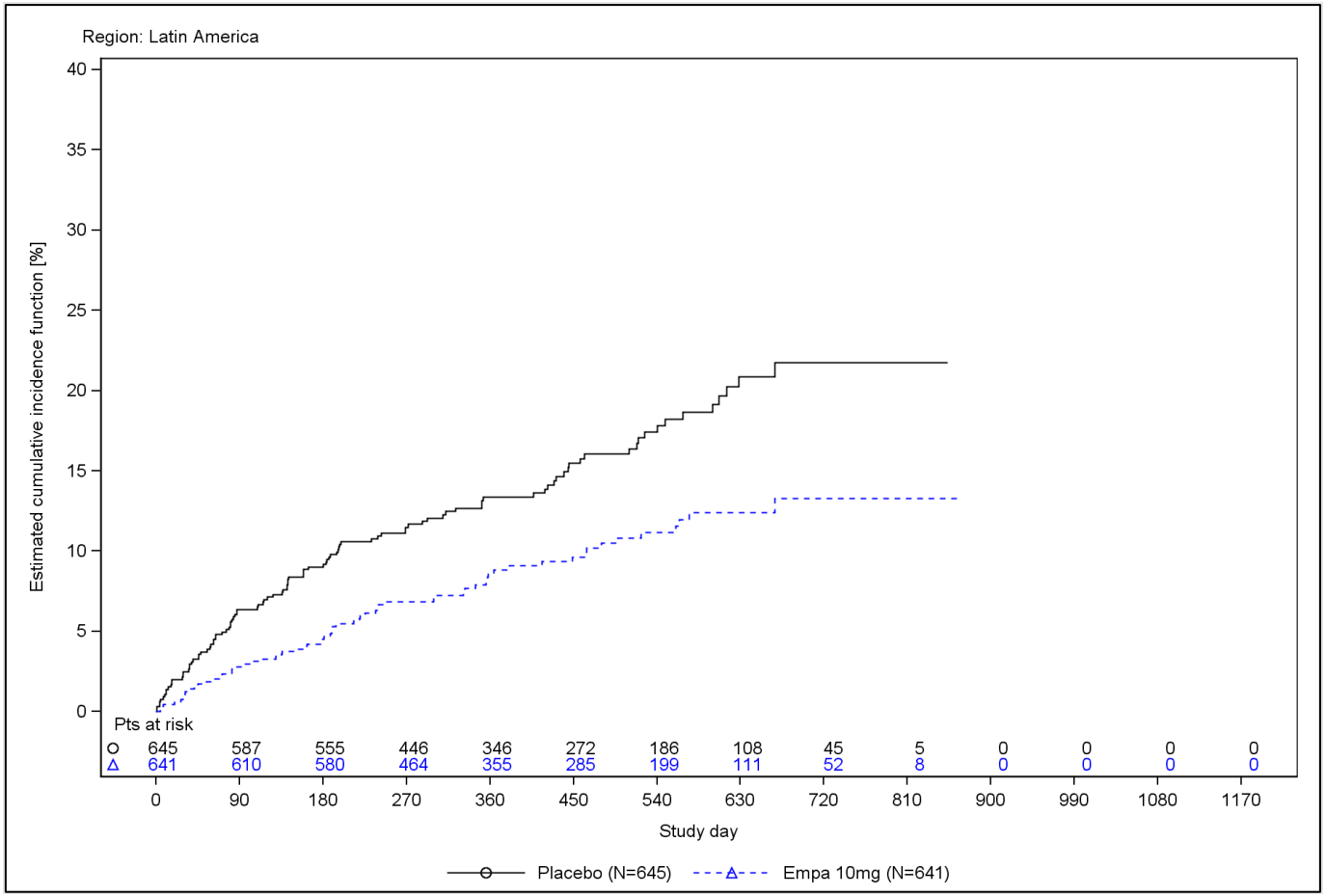


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Lateinamerika)

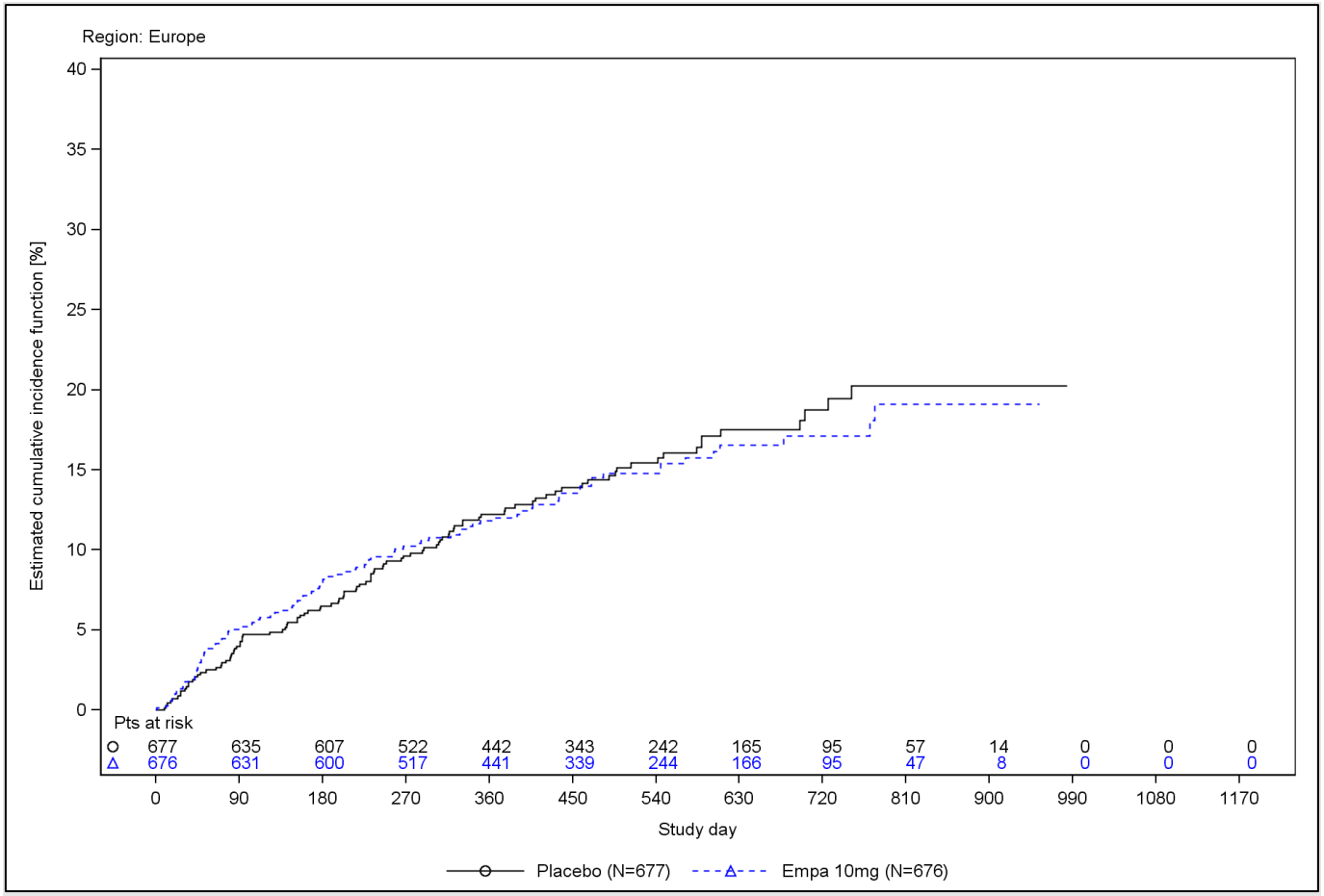


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Europa)

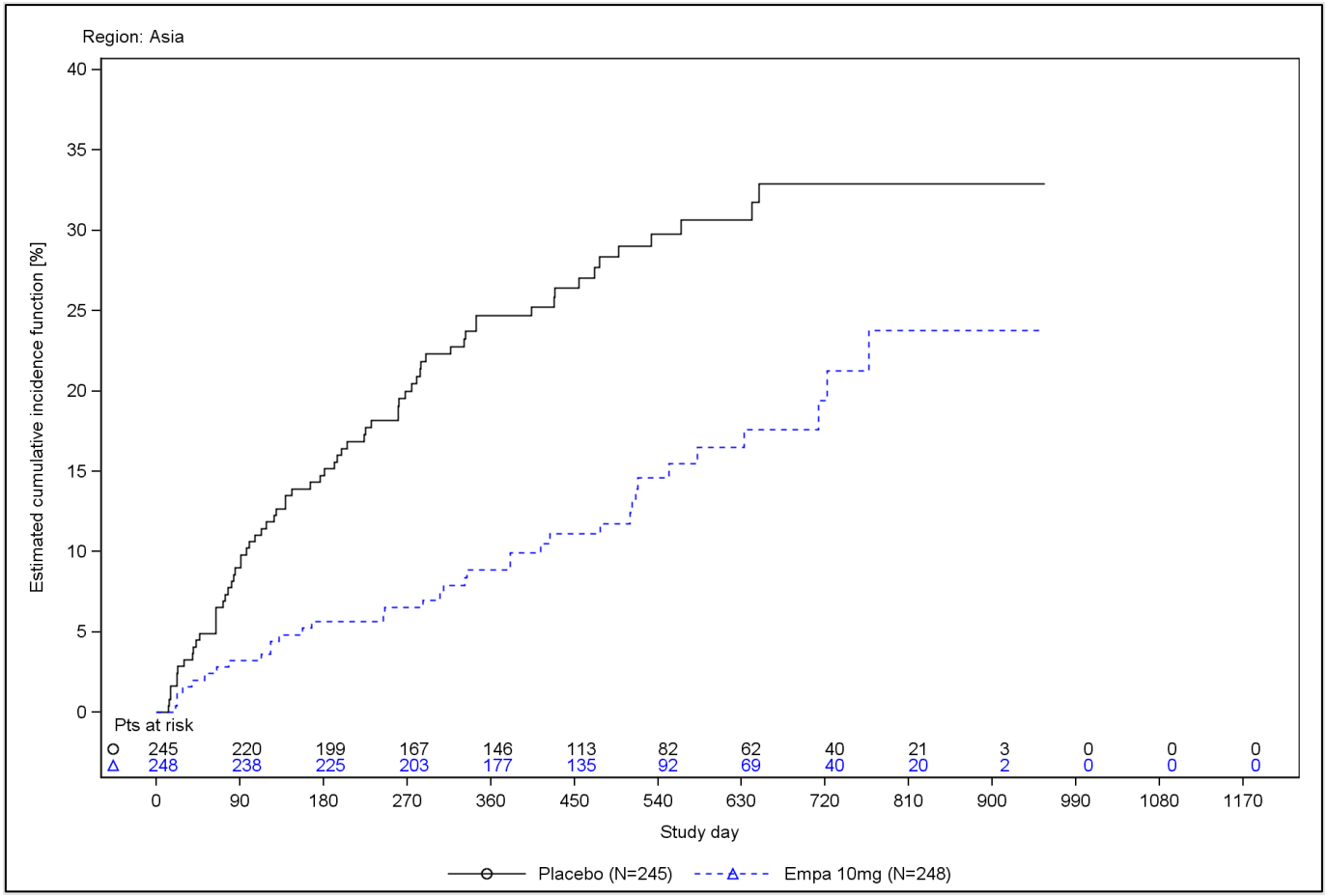


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Asien)

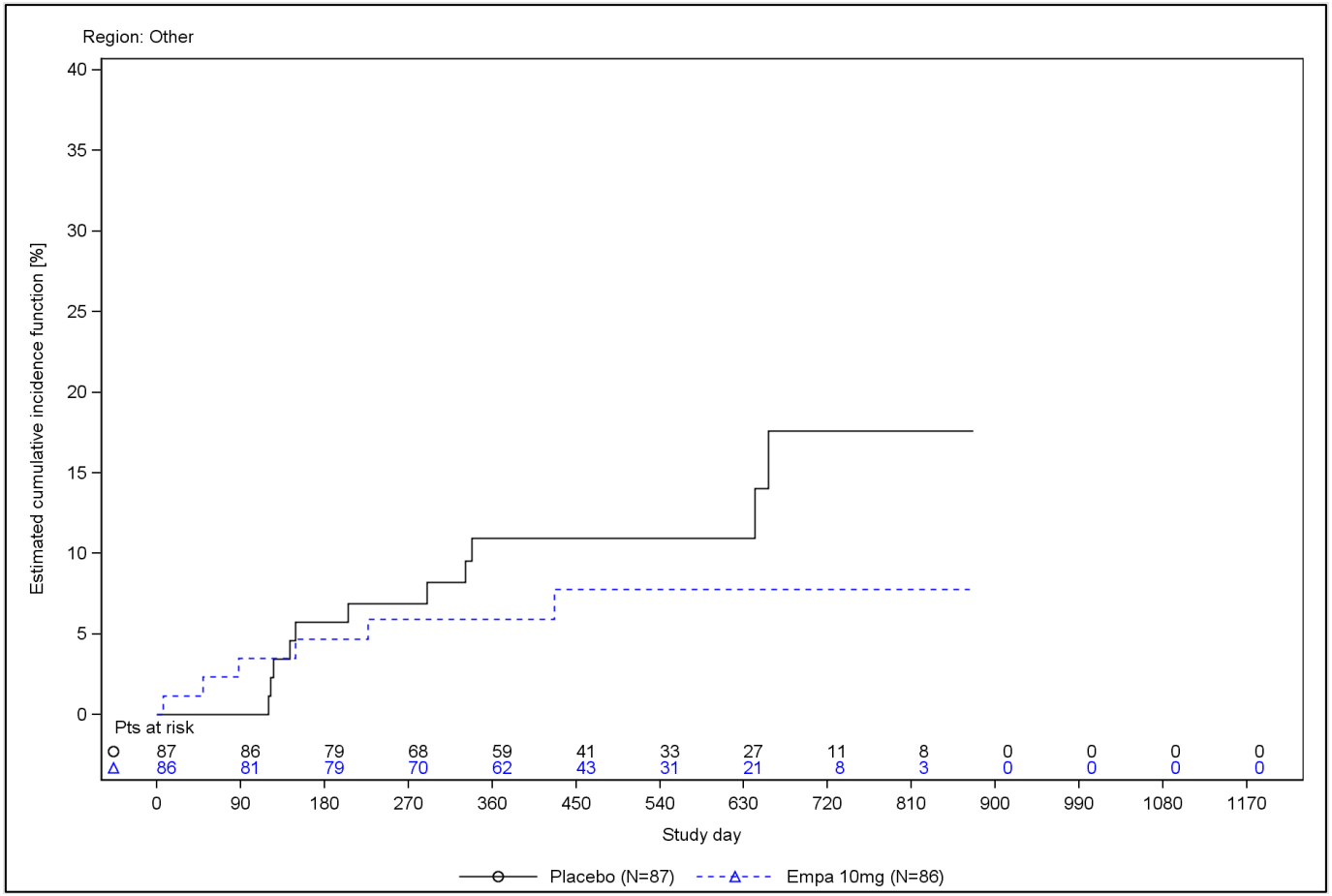


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Region = Andere)

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal OECD-Mitgliedsstaat)

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
OECD-Mitgliedsstaat	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	741	713	1.126	1.150
Patienten mit Ereignis, n (%)	133 (17,9)	72 (10,1)	209 (18,6)	174 (15,1)
HR [95%-KI][a]	0,53 [0,40; 0,71]		0,80 [0,65; 0,98]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,0291	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)

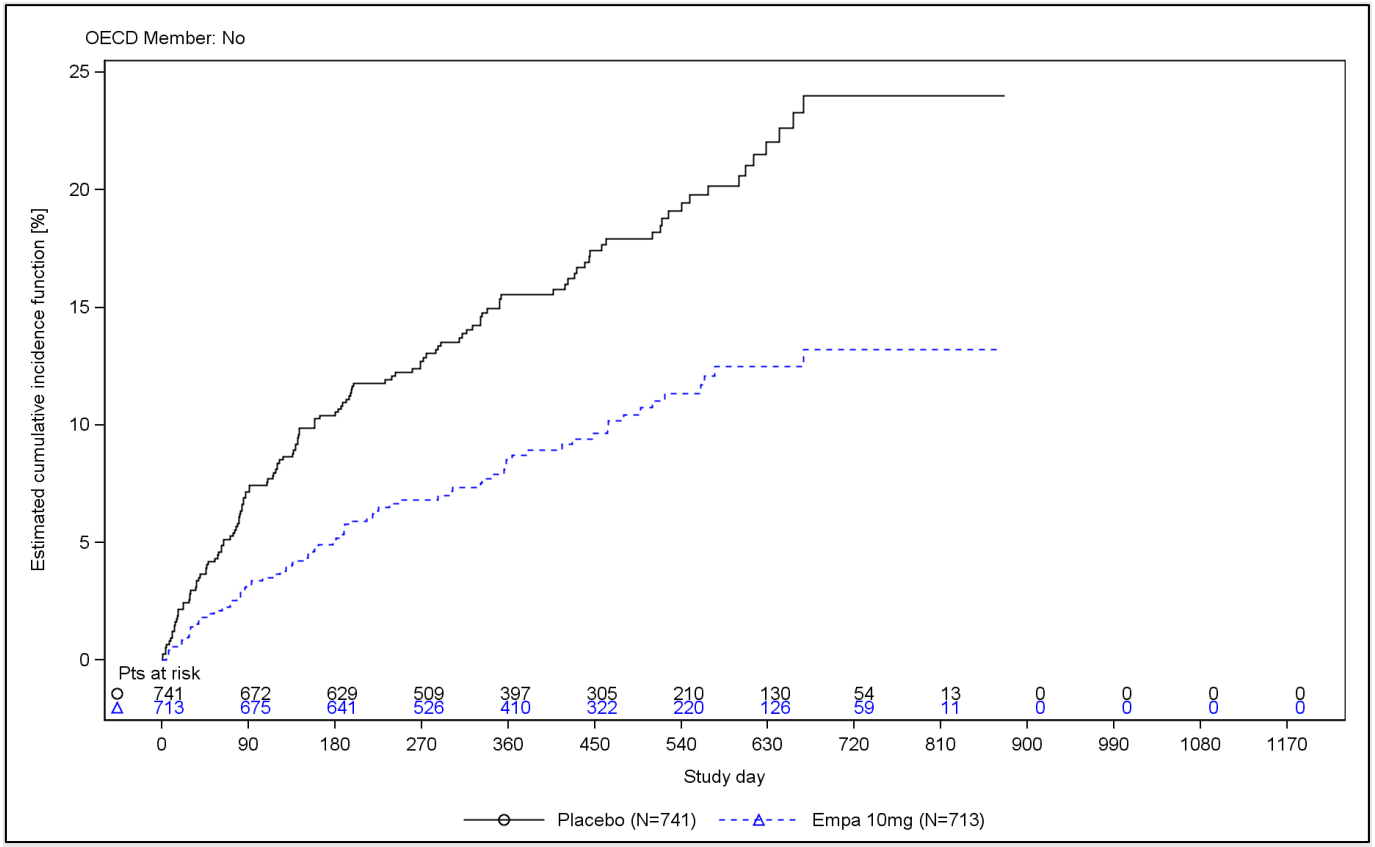


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Nein)

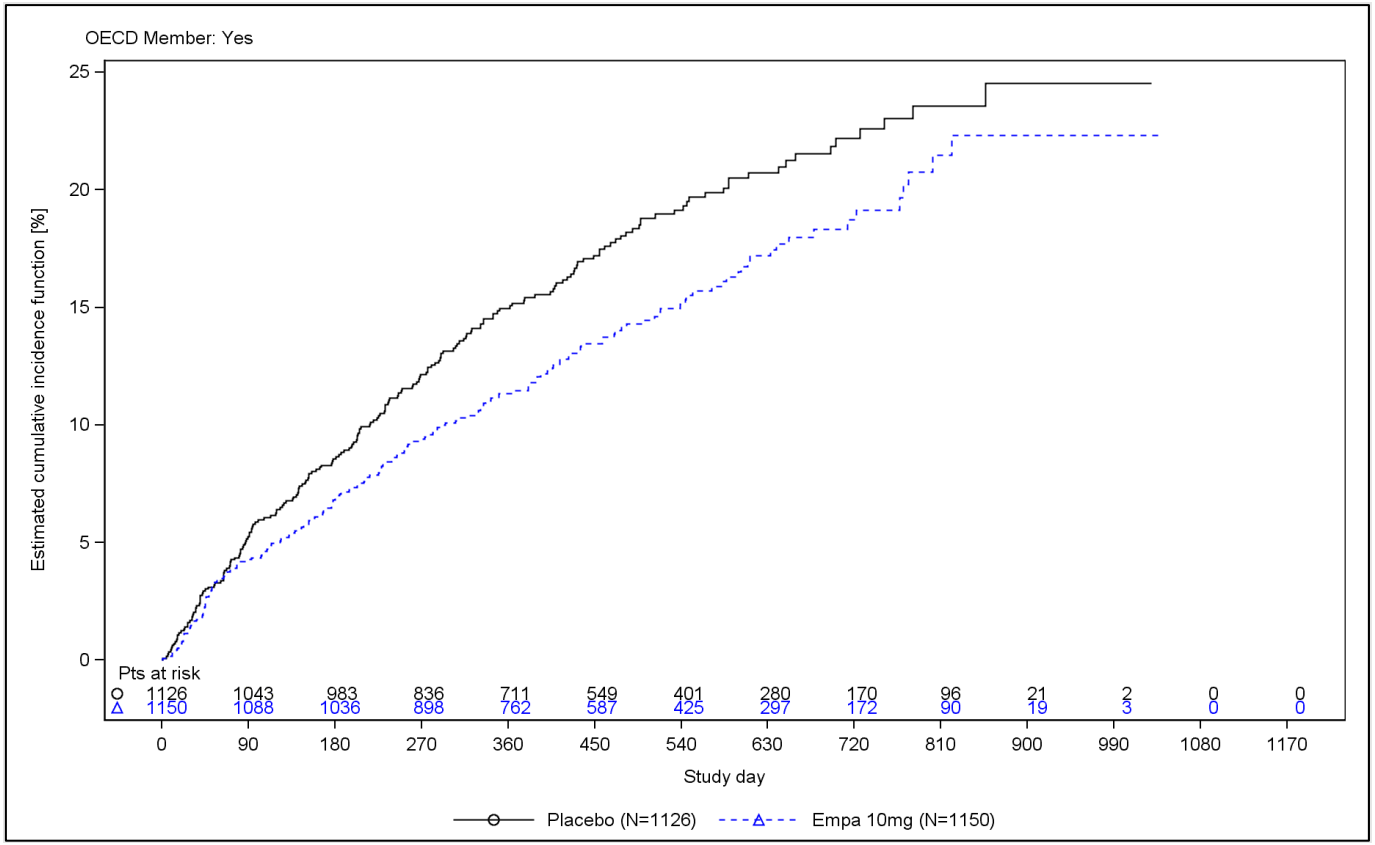


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Ja)

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.401	1.399	466	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	230 (16,4)	142 (10,2)	112 (24,0)	104 (22,4)
HR [95%-KI][a]	0,59 [0,48; 0,73]		0,89 [0,68; 1,16]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,3932	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association

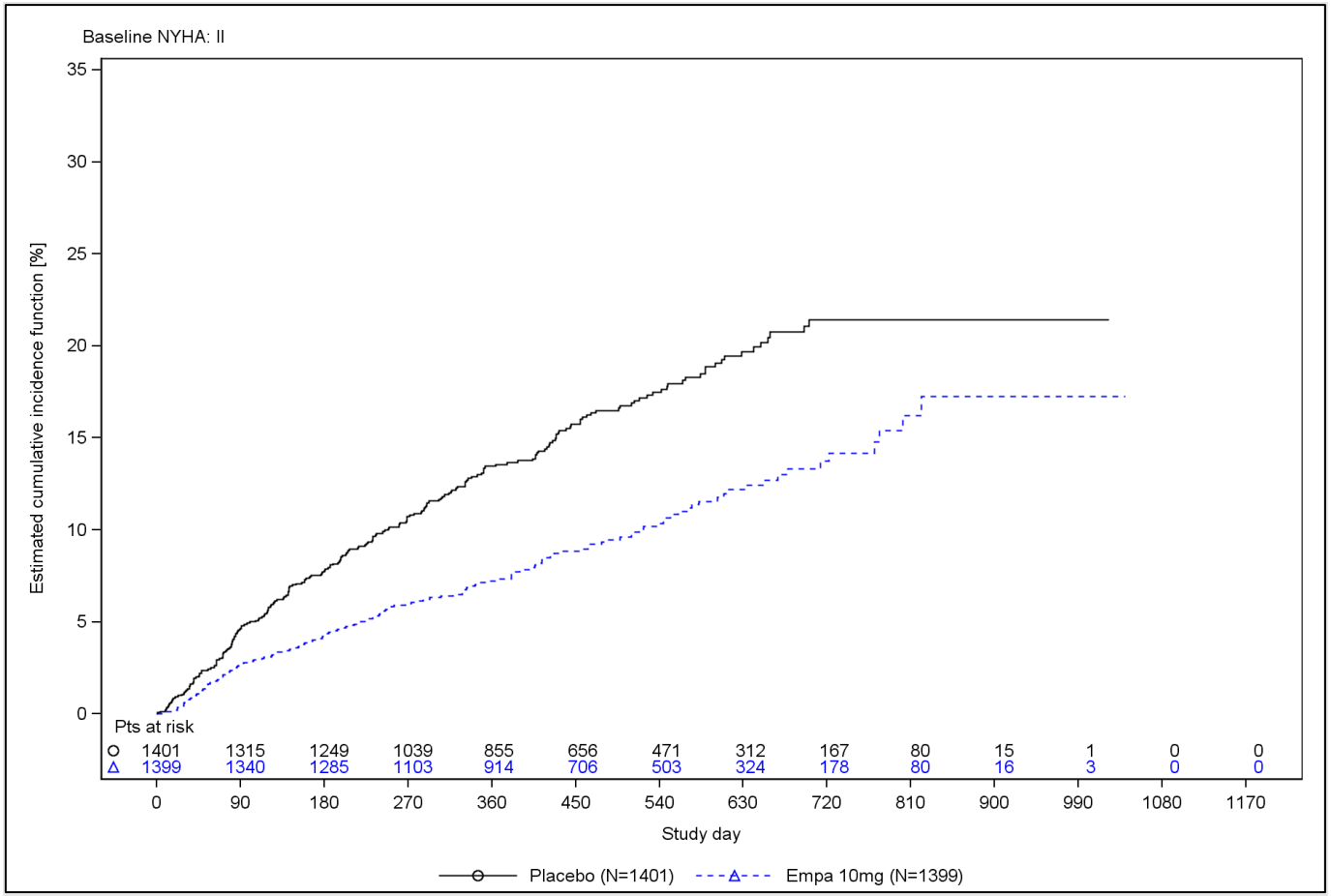


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn = II)

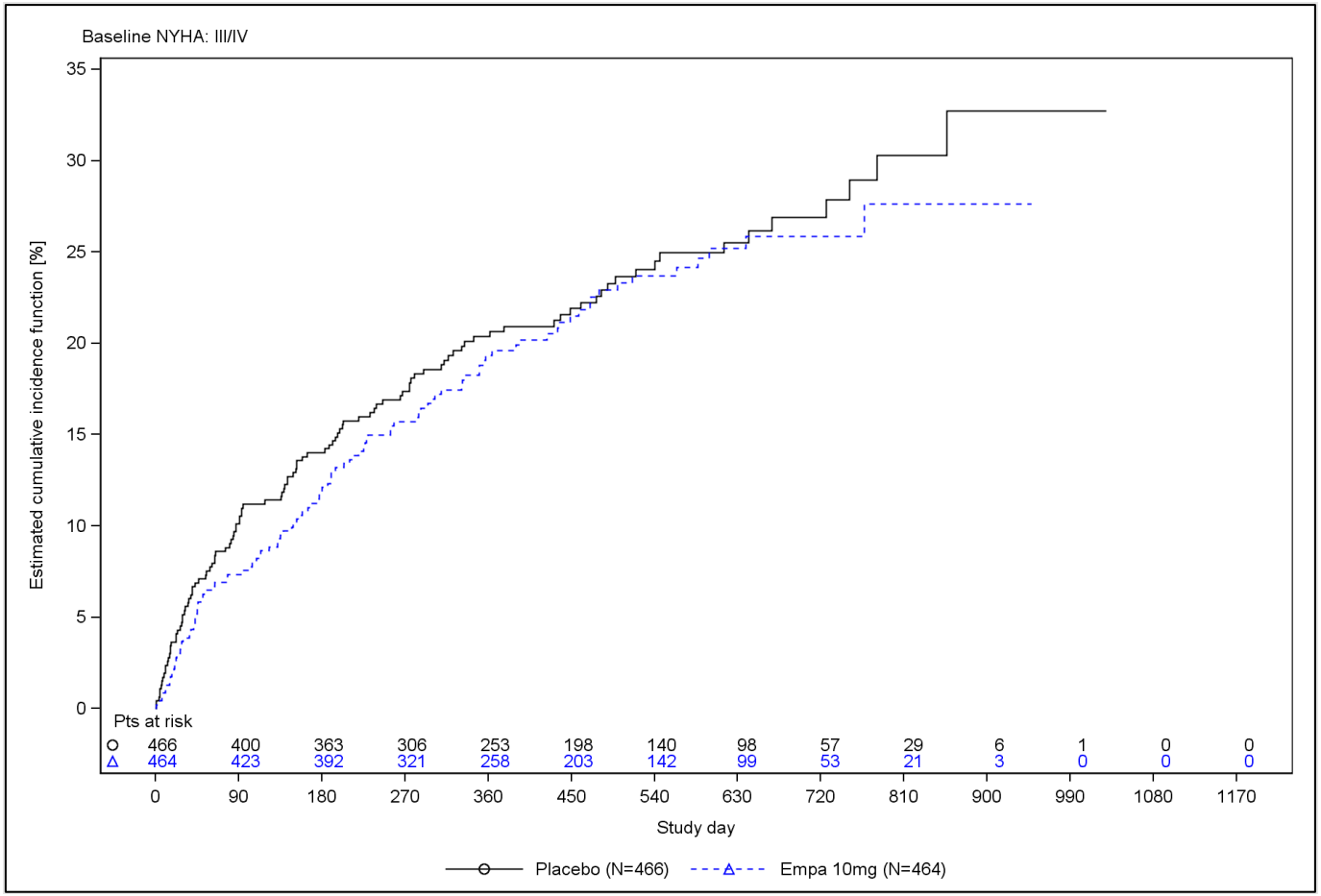


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe NYHA-Stadium zu Studienbeginn = III/IV)

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
BMI zu Studienbeginn	**<30**		**≥30**	
Anzahl Patienten, N	1300	1263	567	600
Patienten mit Ereignis, n (%)	235 (18,1)	143 (11,3)	107 (18,9)	103 (17,2)
HR [95%-KI][a]	0,60 [0,49; 0,74]		0,87 [0,66; 1,14]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,2972	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

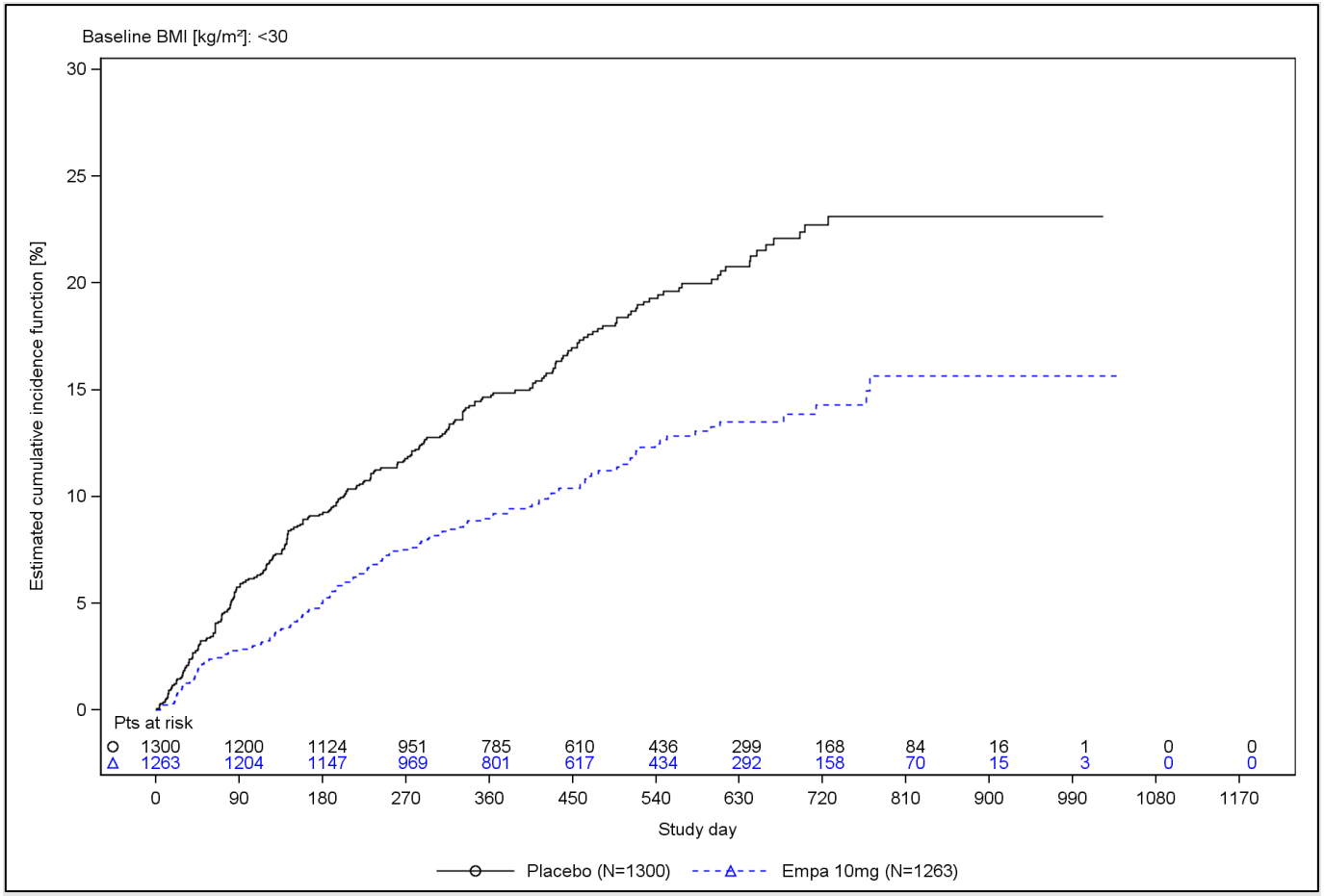


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe BMI zu Studienbeginn = <30)

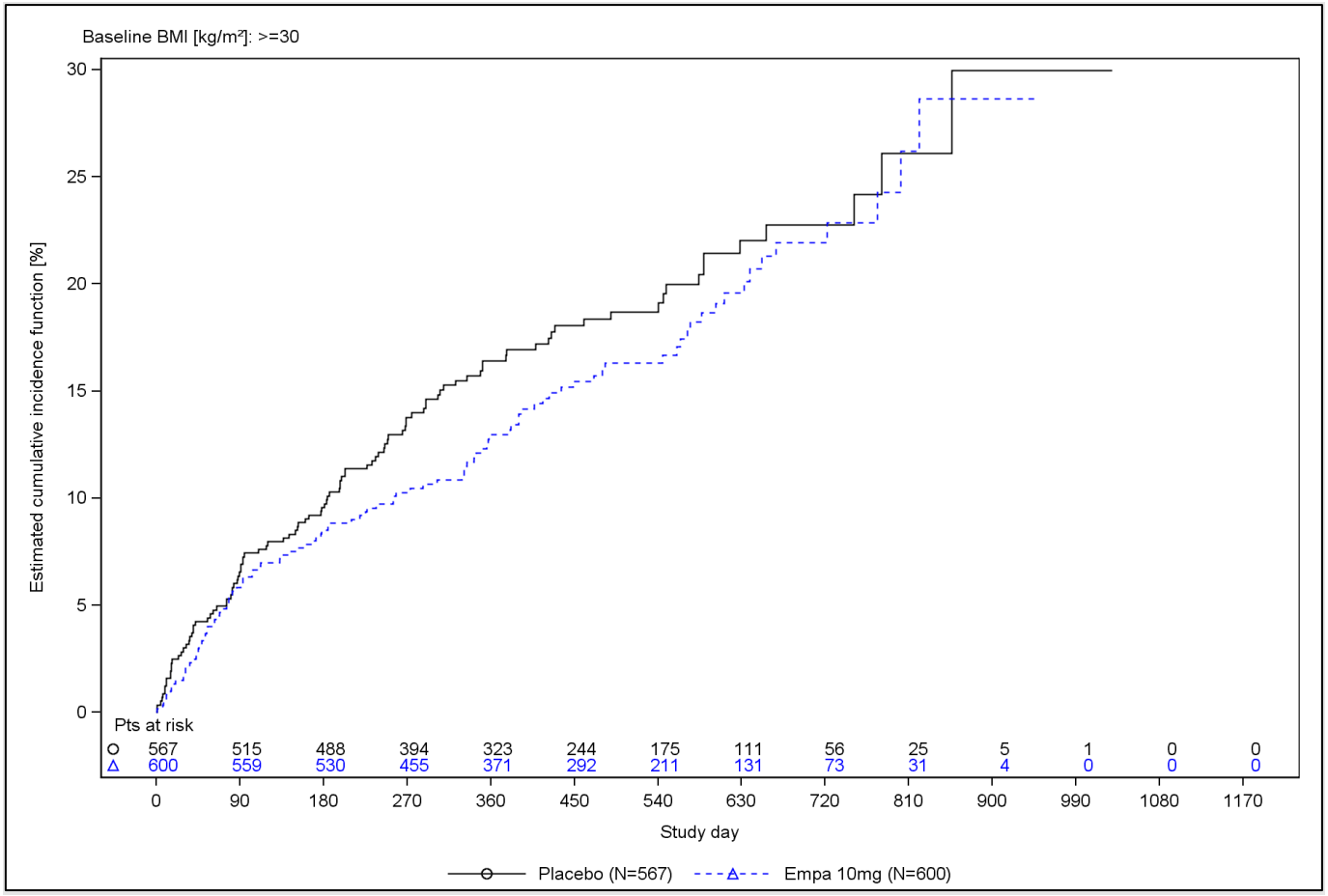


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe BMI zu Studienbeginn ≥30)

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	960	969	906	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	166 (17,3)	98 (10,1)	176 (19,4)	148 (16,6)
HR [95%-KI][a]	0,56 [0,44; 0,72]		0,82 [0,66; 1,02]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,0769	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

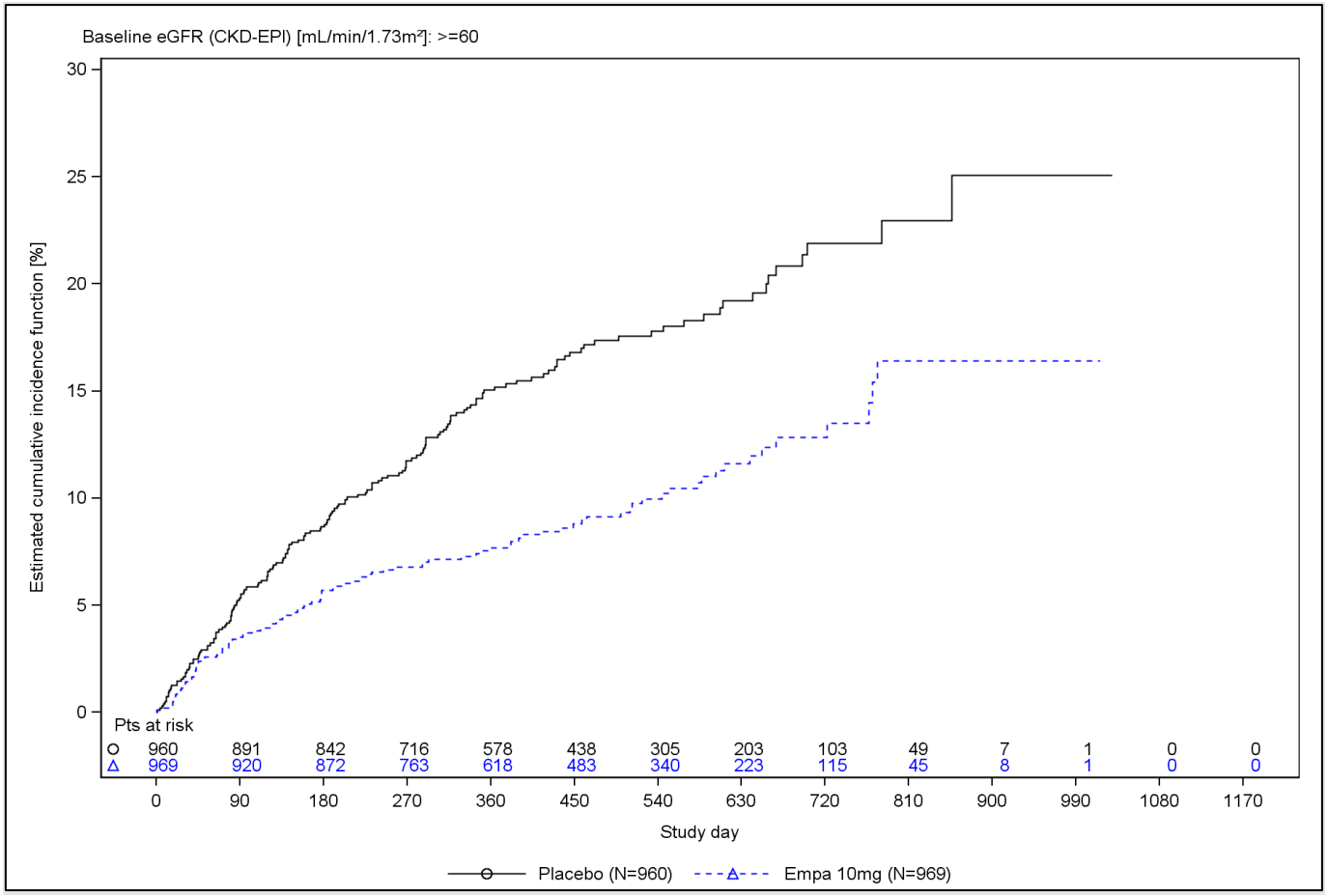


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] ≥60)

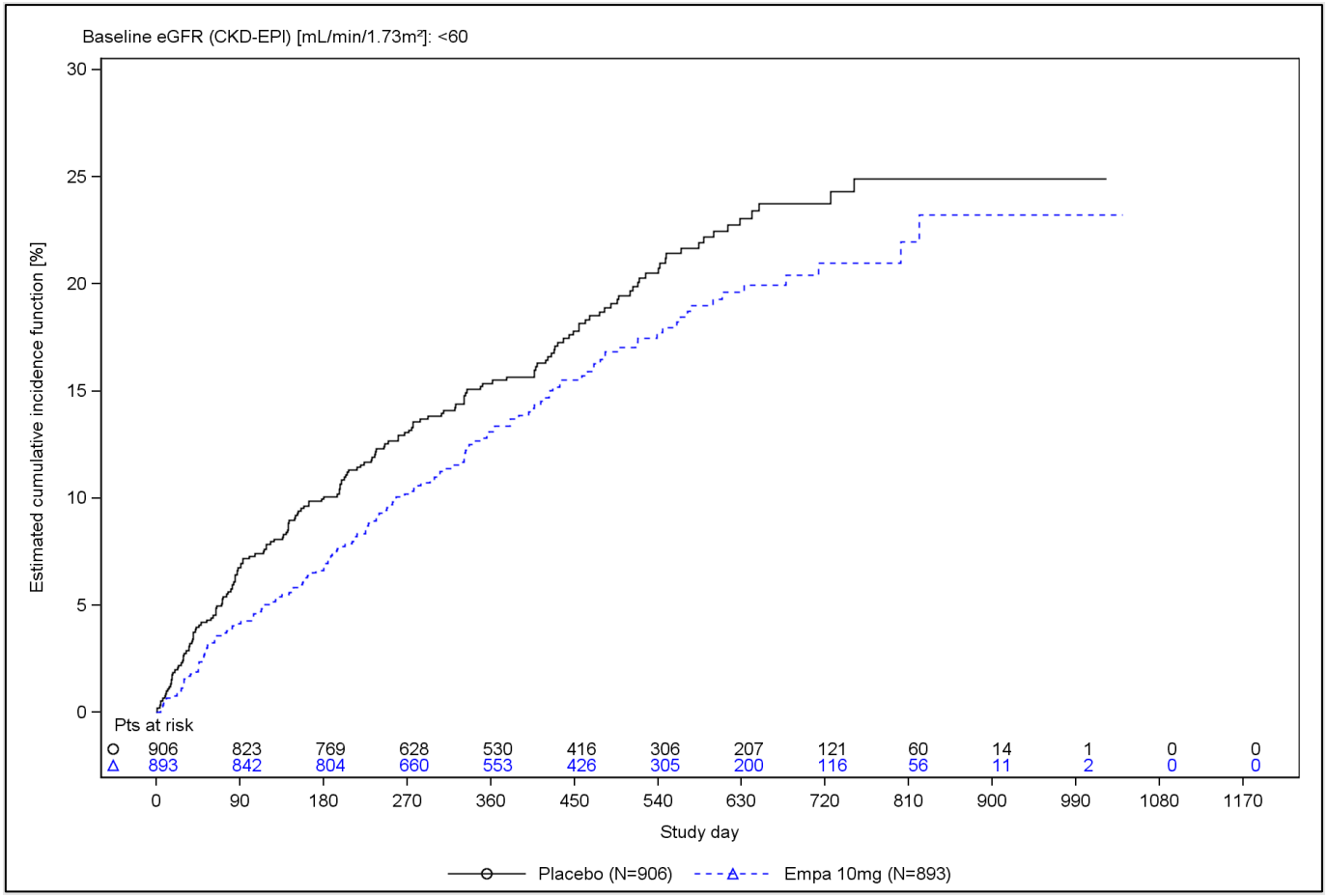


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²] = <60)

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für Endpunkt HHF (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz)

EMPEROR-Reduced **HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Physiologie der Herzinsuffizienz	**LVEF ≤30% und NTproBNP <Median**		**LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median**		**LVEF >30%**	
Anzahl Patienten, N	723	698	661	631	475	526
Patienten mit Ereignis, n (%)	88 (12,2)	47 (6,7)	187 (28,3)	127 (20,1)	66 (13,9)	71 (13,5)
HR [95%-KI][a]	0,54 [0,38; 0,76]		0,65 [0,52; 0,81]		0,96 [0,69; 1,35]	
p-Wert[a]	0,0006		0,0002		0,8334	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

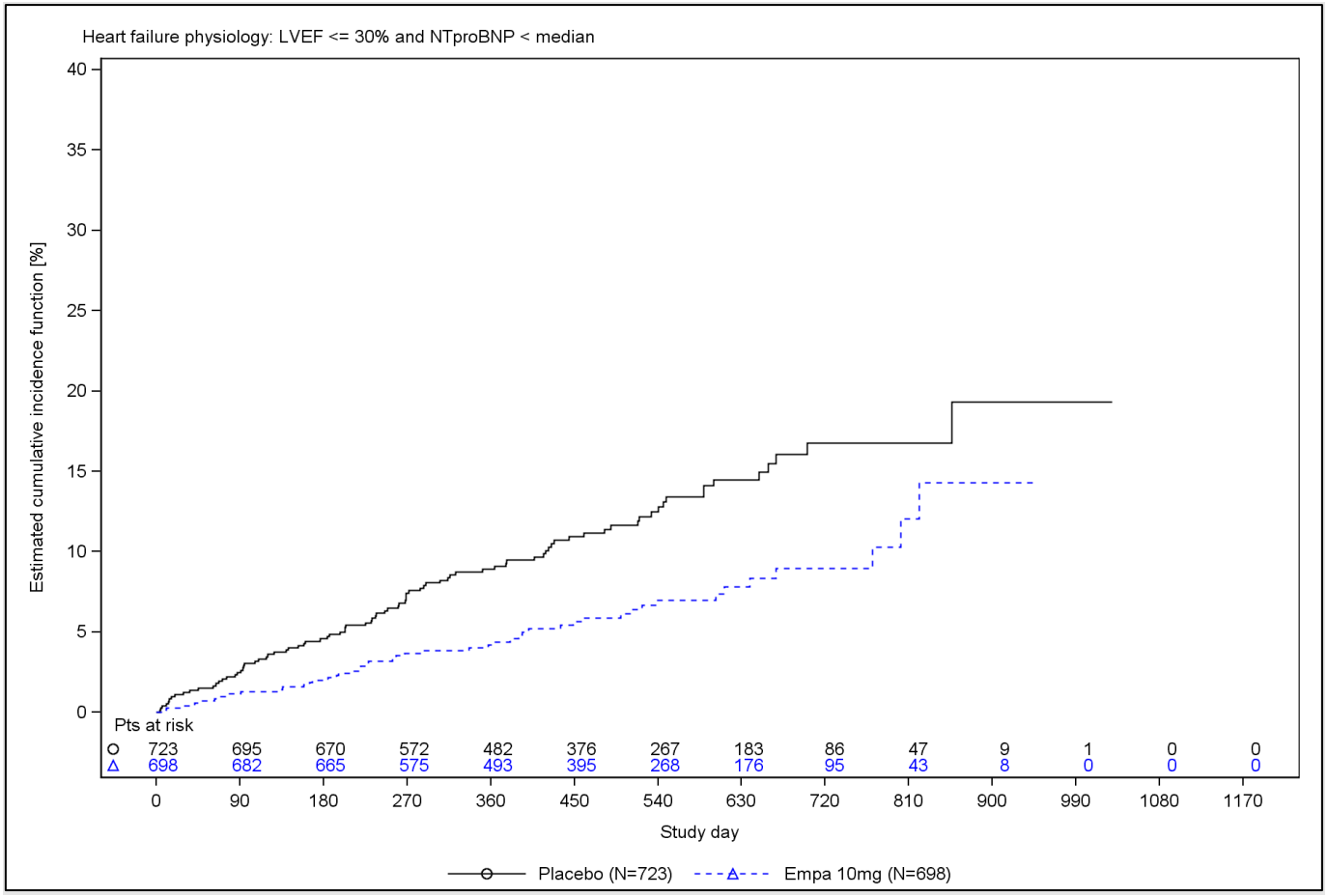


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median)

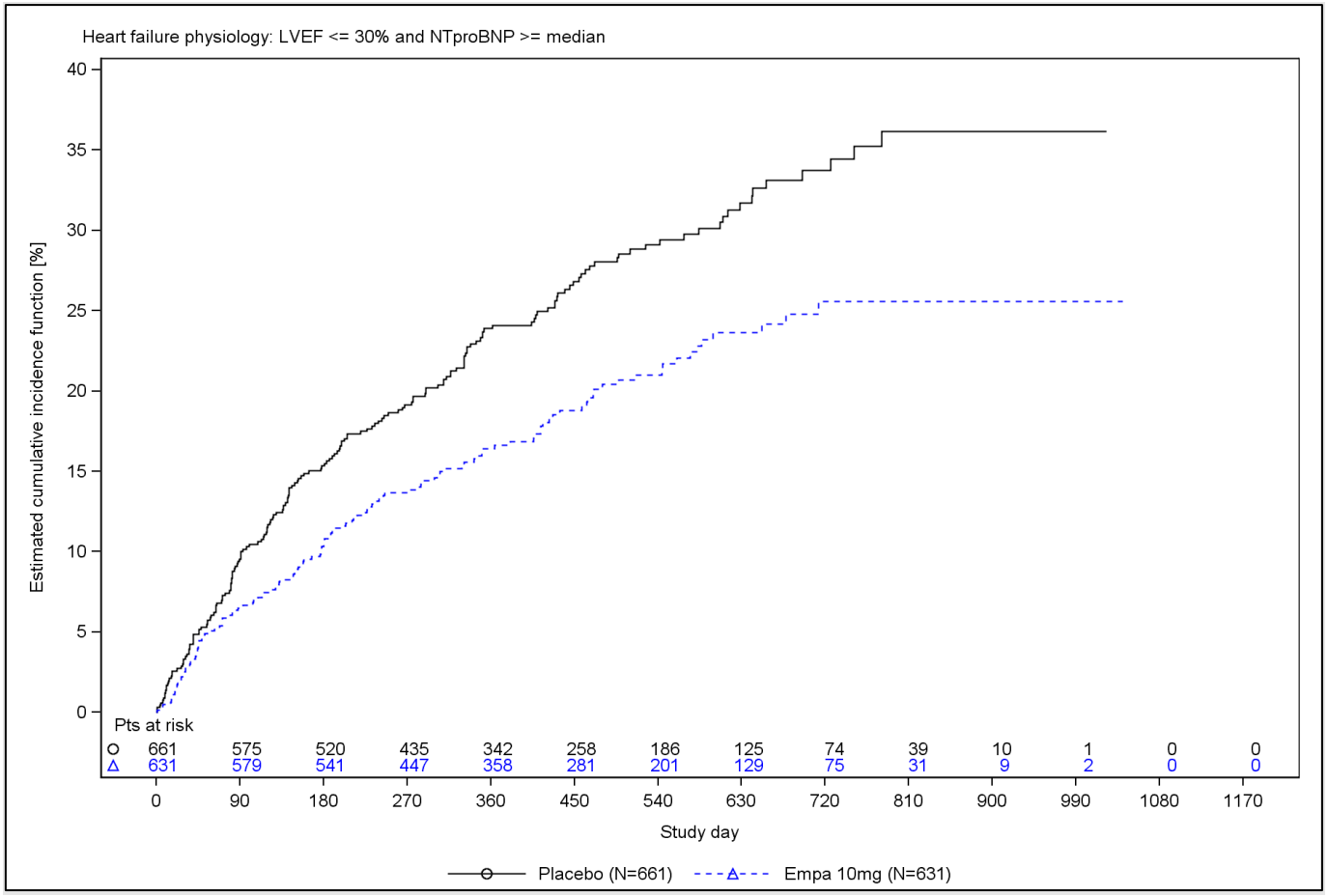


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median)

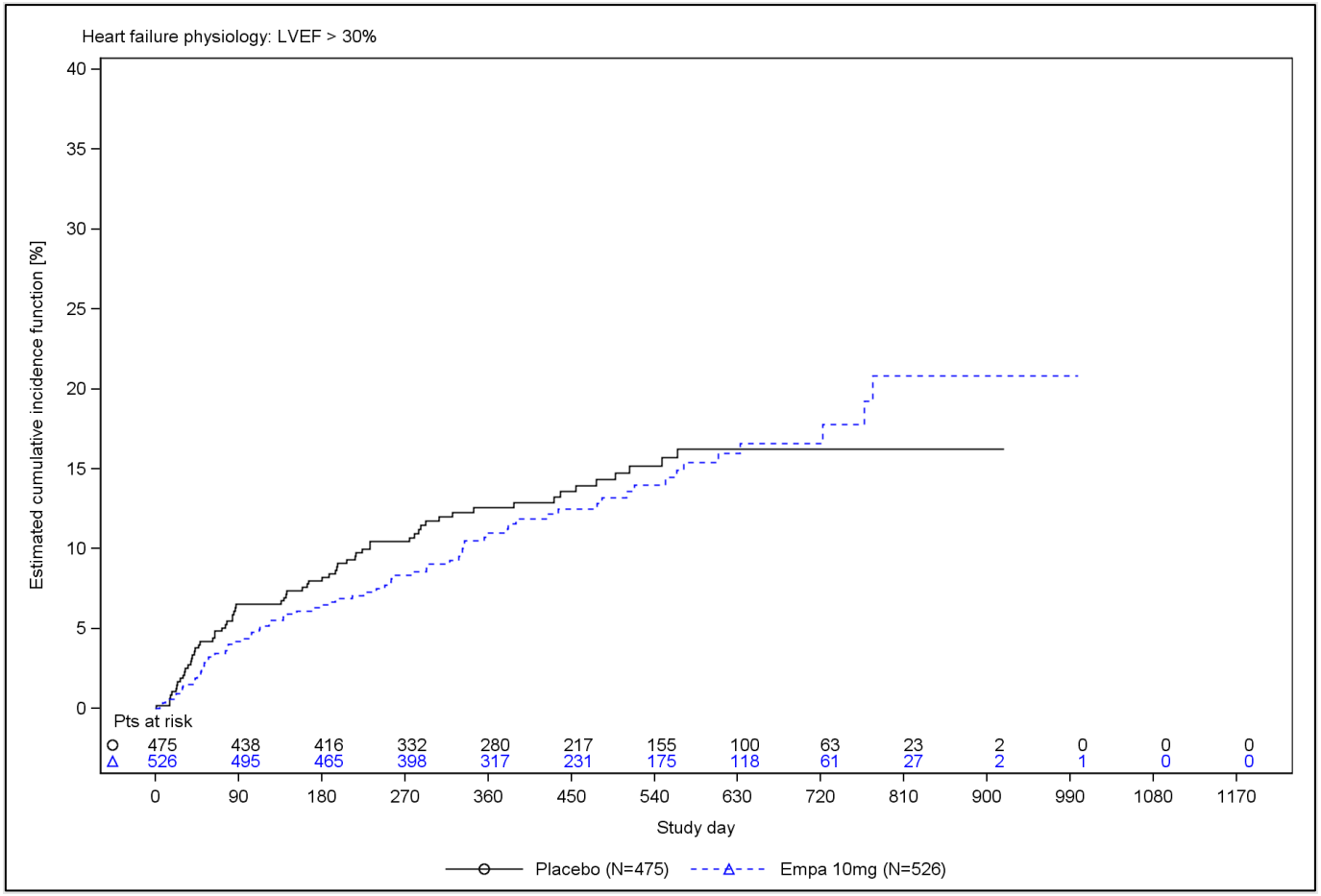


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%)

4.3.1.3.2.7.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz)

EMPEROR-Reduced **Kardiovaskulärer Tod oder HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Physiologie der Herzinsuffizienz	**LVEF ≤30% und NTproBNP <Median**		**LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median**		**LVEF >30%**	
Anzahl Patienten, N	723	698	661	631	475	526
Patienten mit Ereignis, n (%)	114 (15,8)	80 (11,5)	249 (37,7)	169 (26,8)	97 (20,4)	108 (20,5)
HR [95%-KI][a]	0,71 [0,53; 0,94]		0,65 [0,53; 0,79]		0,99 [0,76; 1,31]	
p-Wert[a]	0,0167		<0,0001		0,9712	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

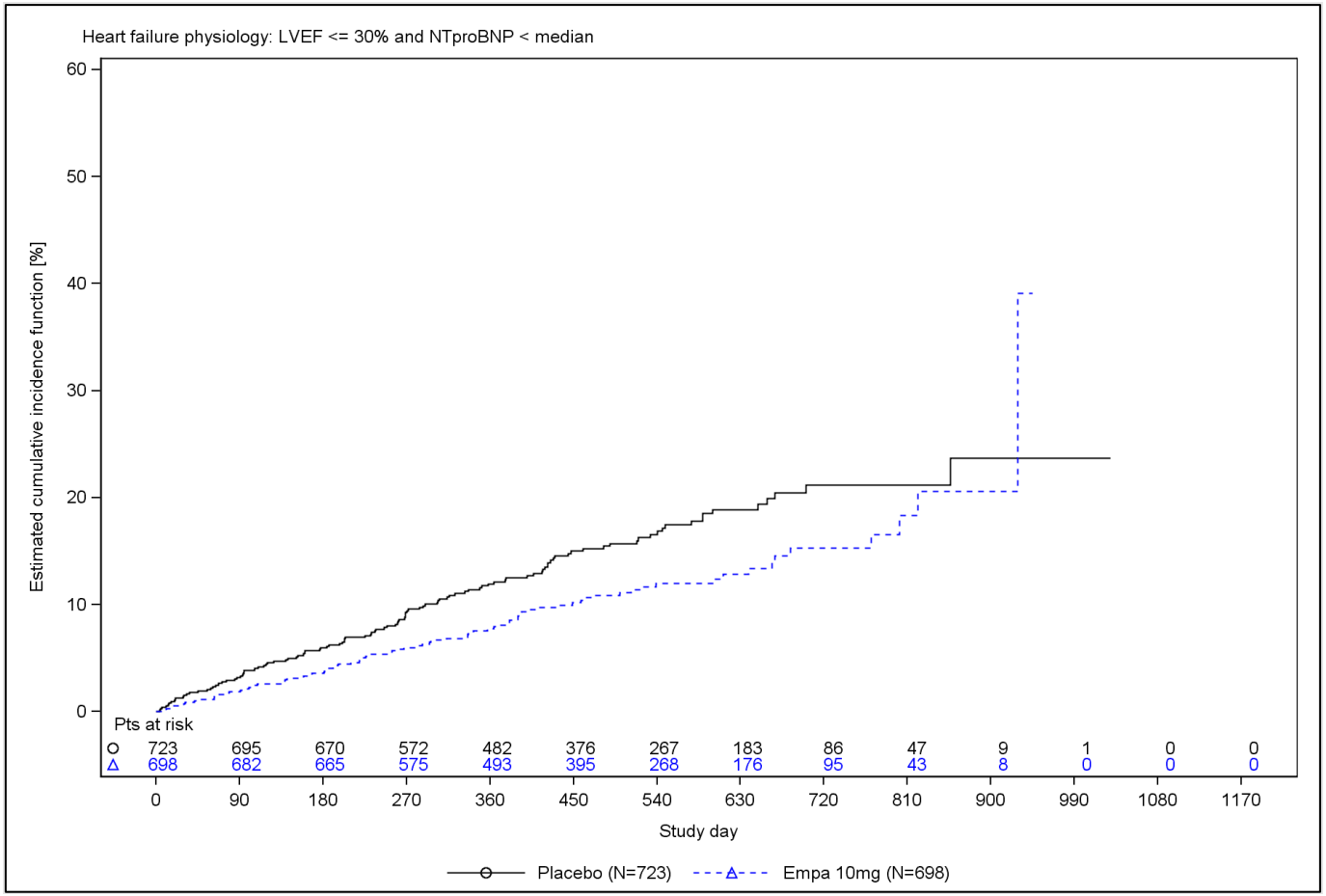


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median)

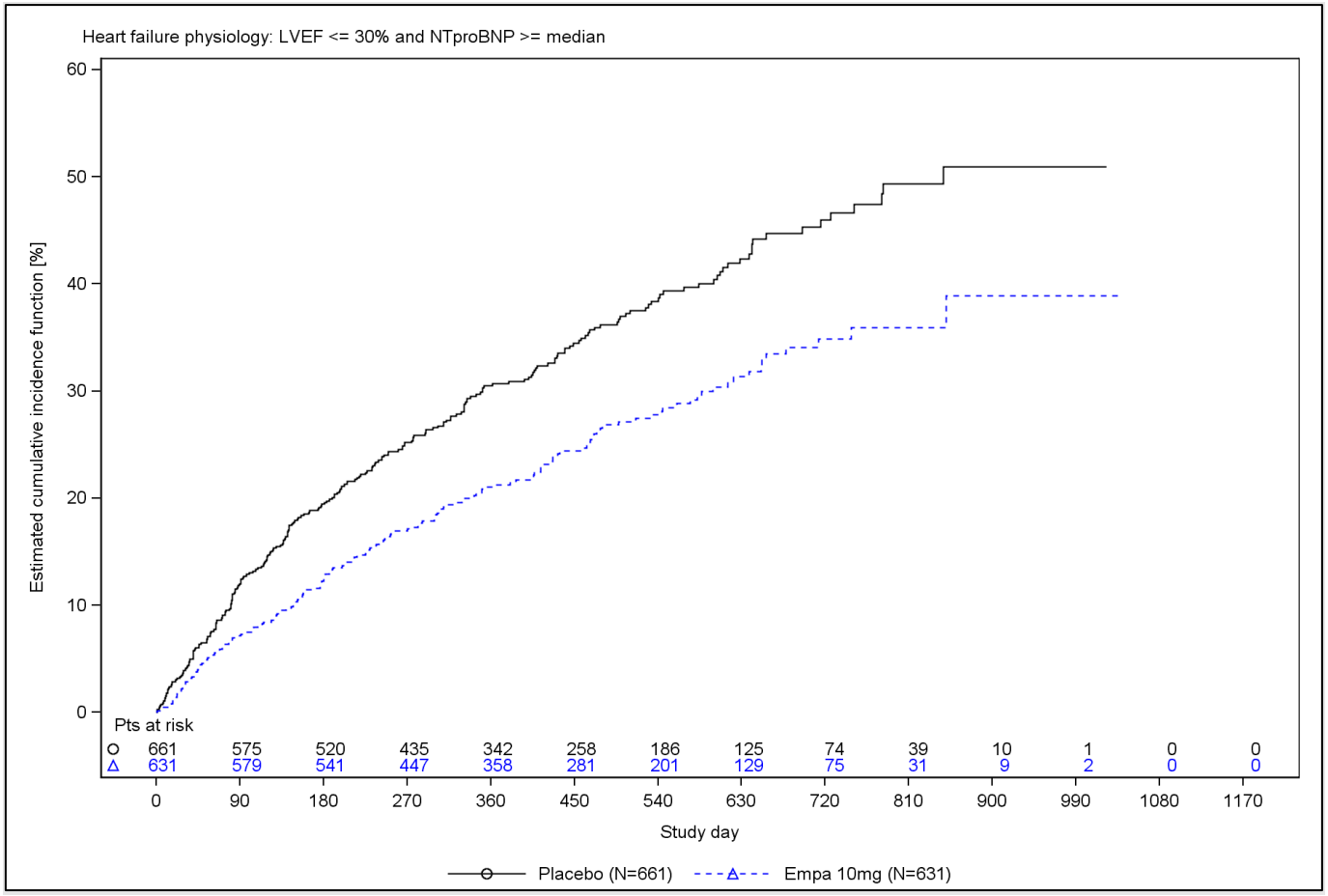


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median)

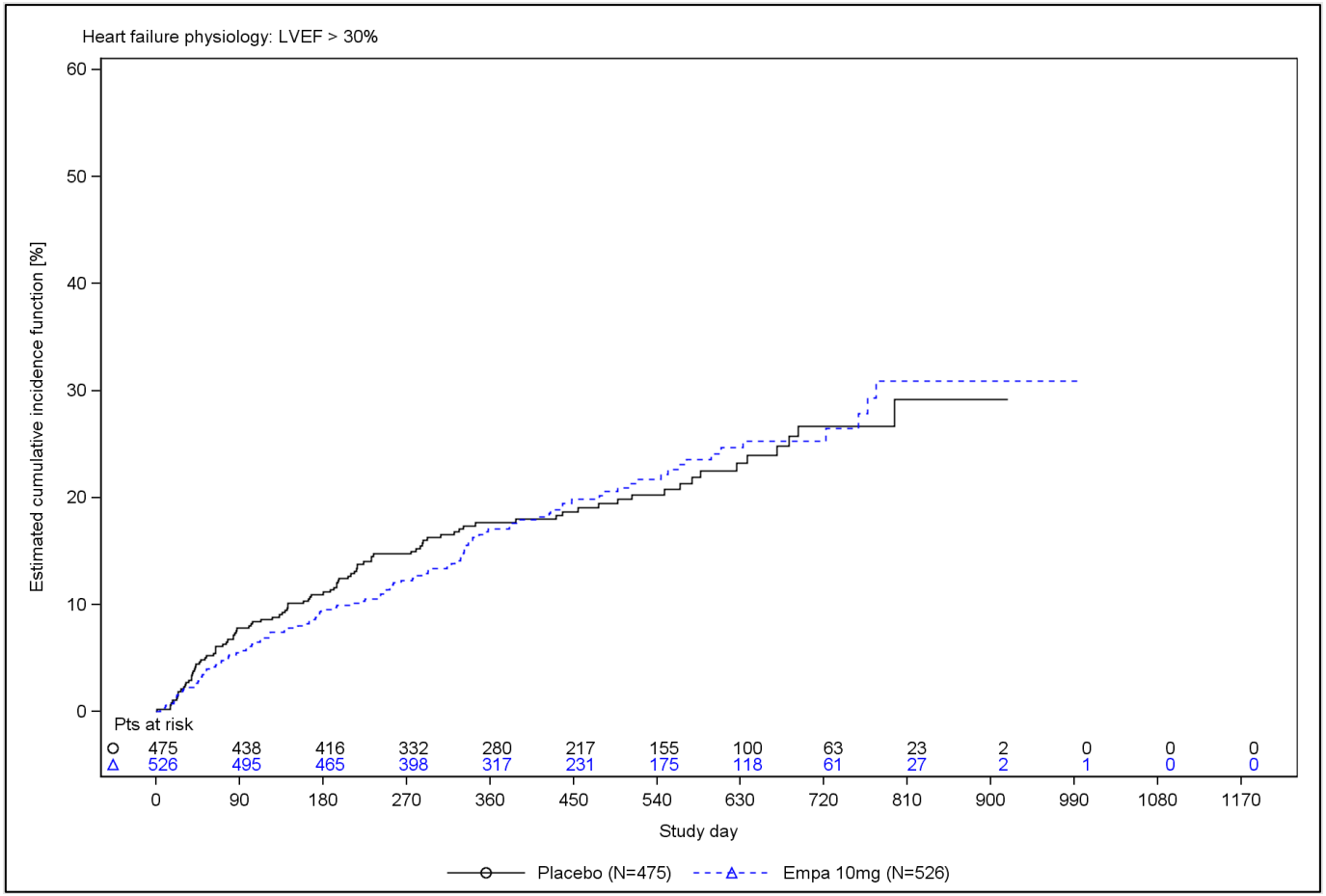


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%)

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Kardiovaskulärer Tod oder HHF**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1392	1337	361	398	114	128
Patienten mit Ereignis, n (%)	365 (26,2)	253 (18,9)	65 (18,0)	81 (20,4)	32 (28,1)	27 (21,1)
HR [95%-KI][a]	0,68 [0,58; 0,80]		1,11 [0,80; 1,54]		0,77 [0,46; 1,28]	
p-Wert[a]	<0,0001		0,5204		0,3090	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

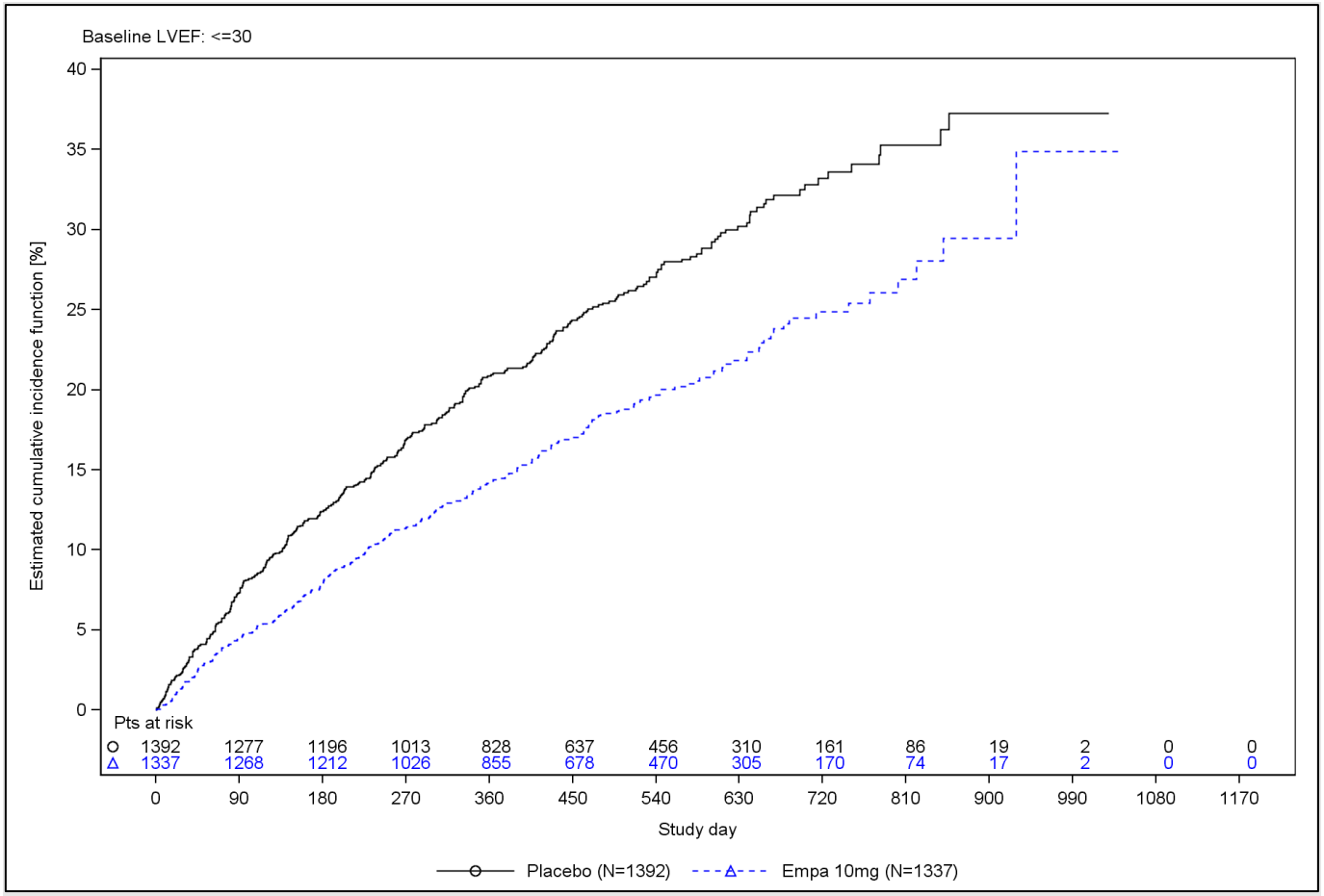


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = ≤30%)

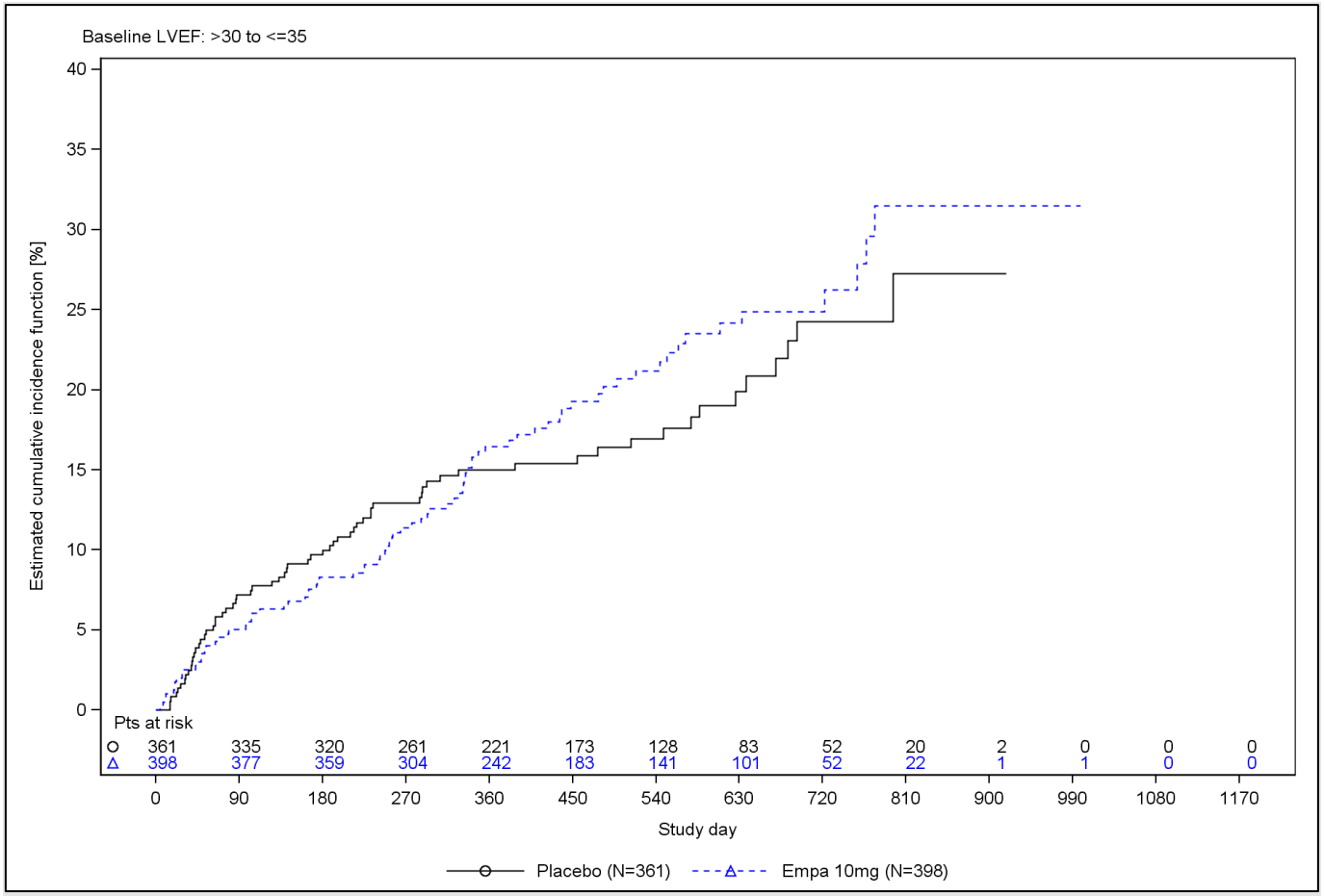


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = >30 bis ≤35%)

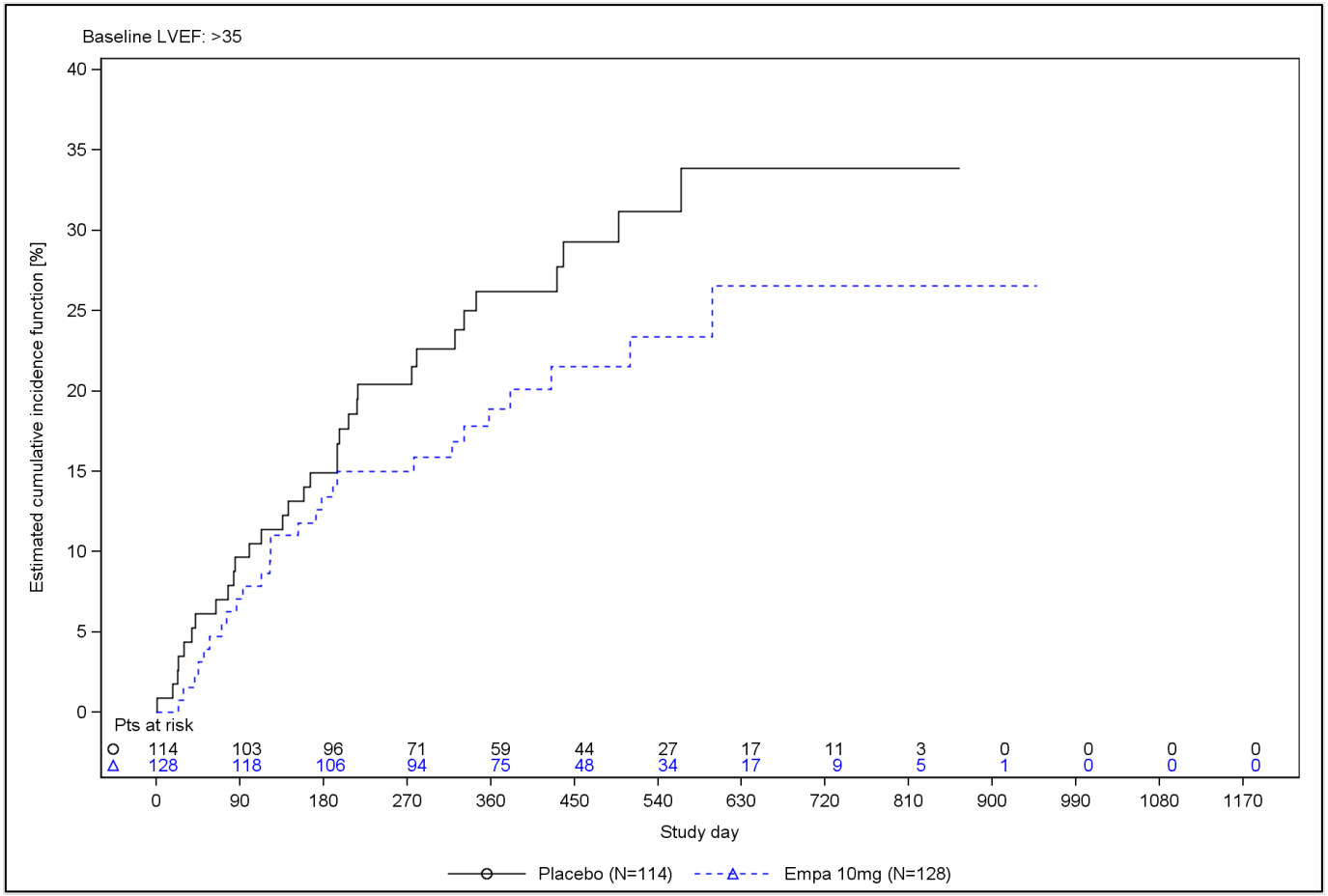


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder HHF (Subgruppe LVEF zu Studienbeginn = >35%)

4.3.1.3.2.7.5 Subgruppenanalysen für Endpunkt MACE-3

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen für Endpunkt MACE-3 (Subgruppenmerkmal Therapie mit MRA zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **MACE-3**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Therapie mit MRA zu Studienbeginn	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	512	557	1355	1306
Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (12,1)	89 (16,0)	170 (12,5)	139 (10,6)
HR [95%-KI][a]	1,31 [0,95, 1,82]		0,85 [0,68; 1,06]	
p-Wert[a]	0,0991		0,1470	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

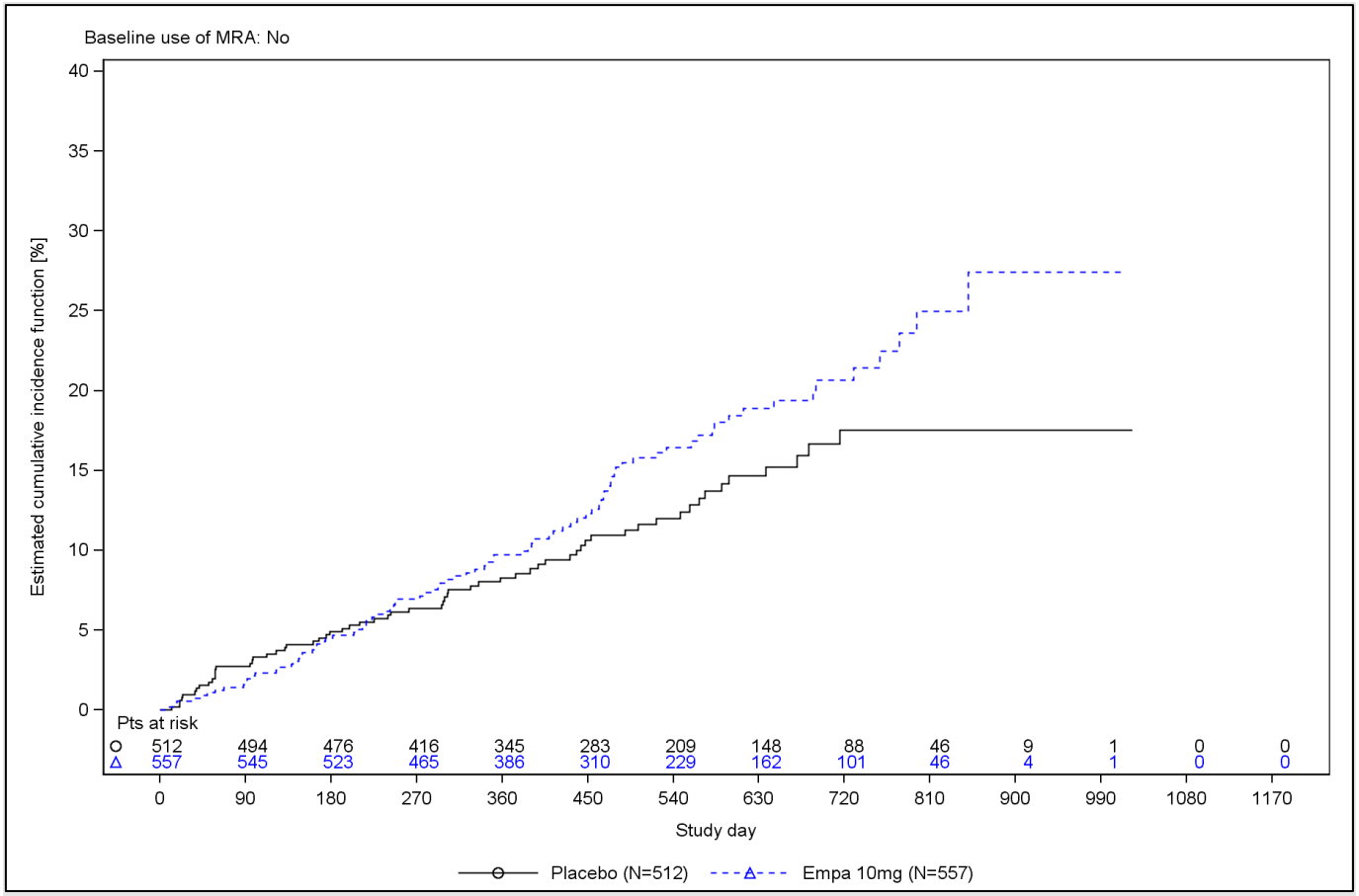


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3 (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Nein)

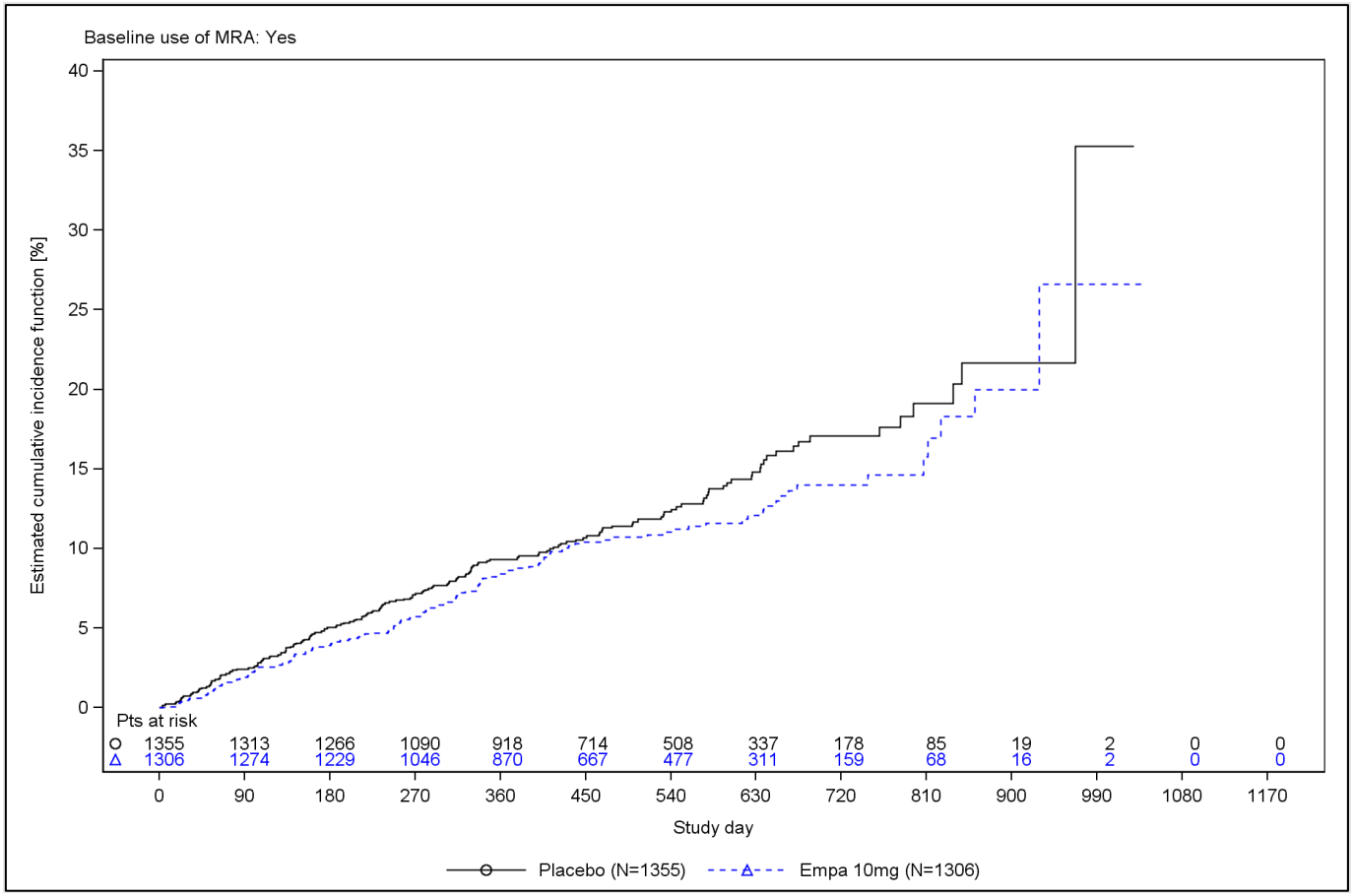


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE-3 (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Ja)

4.3.1.3.2.7.6 Subgruppenanalysen für Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppenmerkmal OECD-Mitgliedsstaat)

EMPEROR-Reduced **Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
OECD-Mitgliedsstaat	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	741	713	1.126	1.150
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (0,1)	8 (1,1)	17 (1,5)	11 (1,0)
HR [95%-KI][a]	8,02 [1,00; 64,19]		0,63 [0,29; 1,34]	
p-Wert[a]	0,0497		0,2314	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)

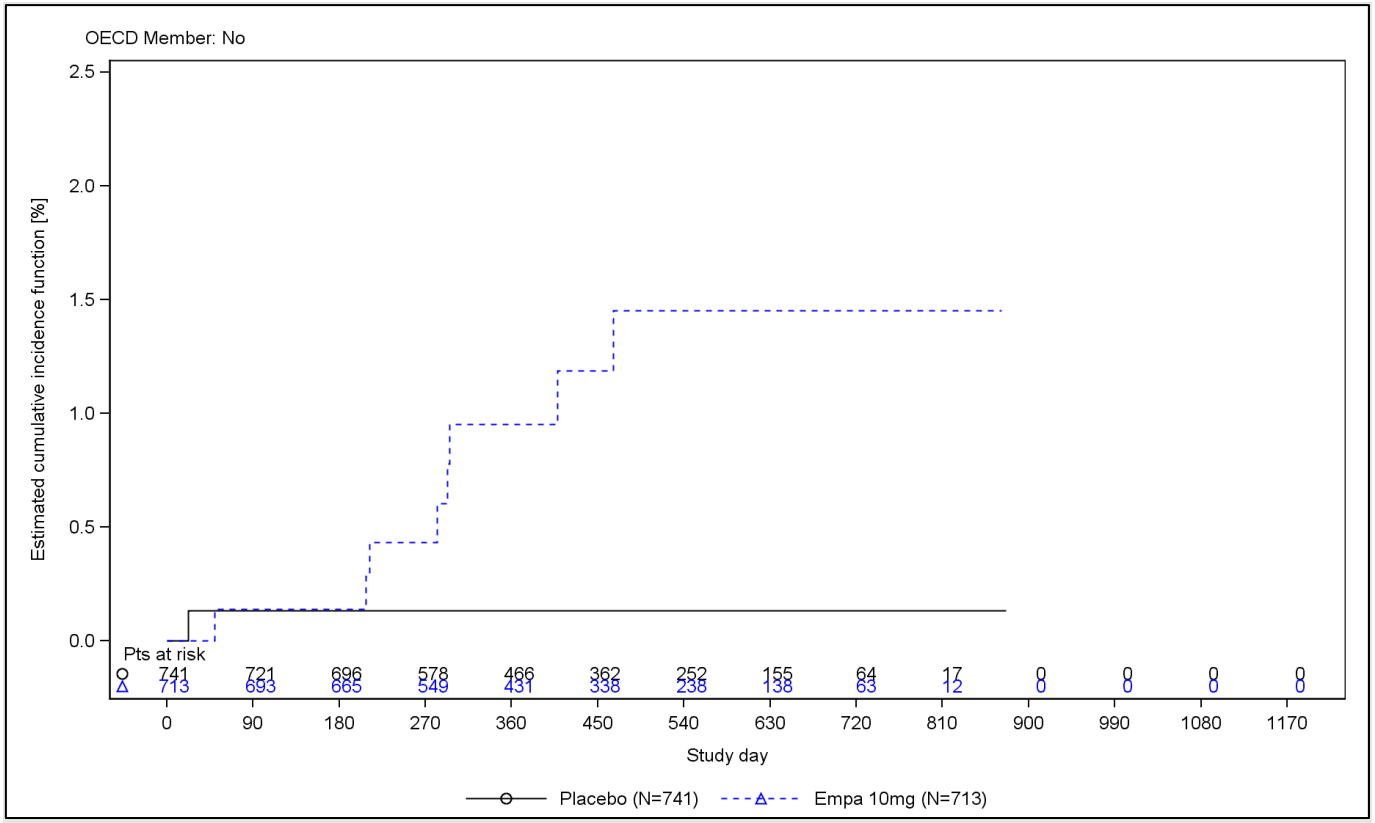


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Nein)

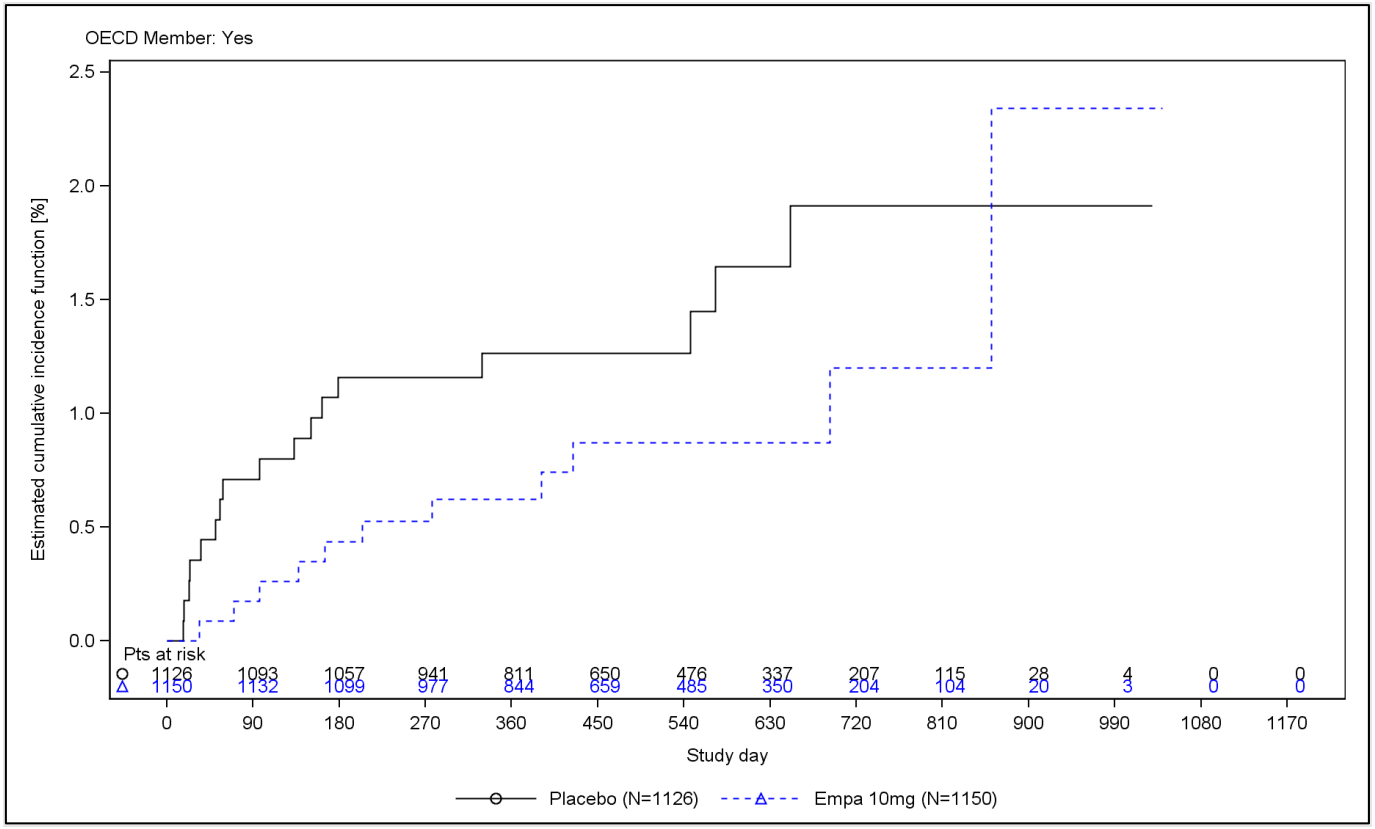


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) (Subgruppe OECD-Mitgliedsstaat = Ja)

4.3.1.3.2.7.7 Subgruppenanalysen für Endpunkt Vorhofflimmern

Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Vorhofflimmern**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
BMI zu Studienbeginn	**<30**		**≥=30**	
Anzahl Patienten, N	826	846	336	353
Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (3,8)	32 (3,8)	28 (8,3)	15 (4,2)
HR [95%-KI][a]	0,99 [0,60; 1,62]		0,44 [0,23; 0,83]	
p-Wert[a]	0,9595		0,0106	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

BMI: Body-Mass-Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

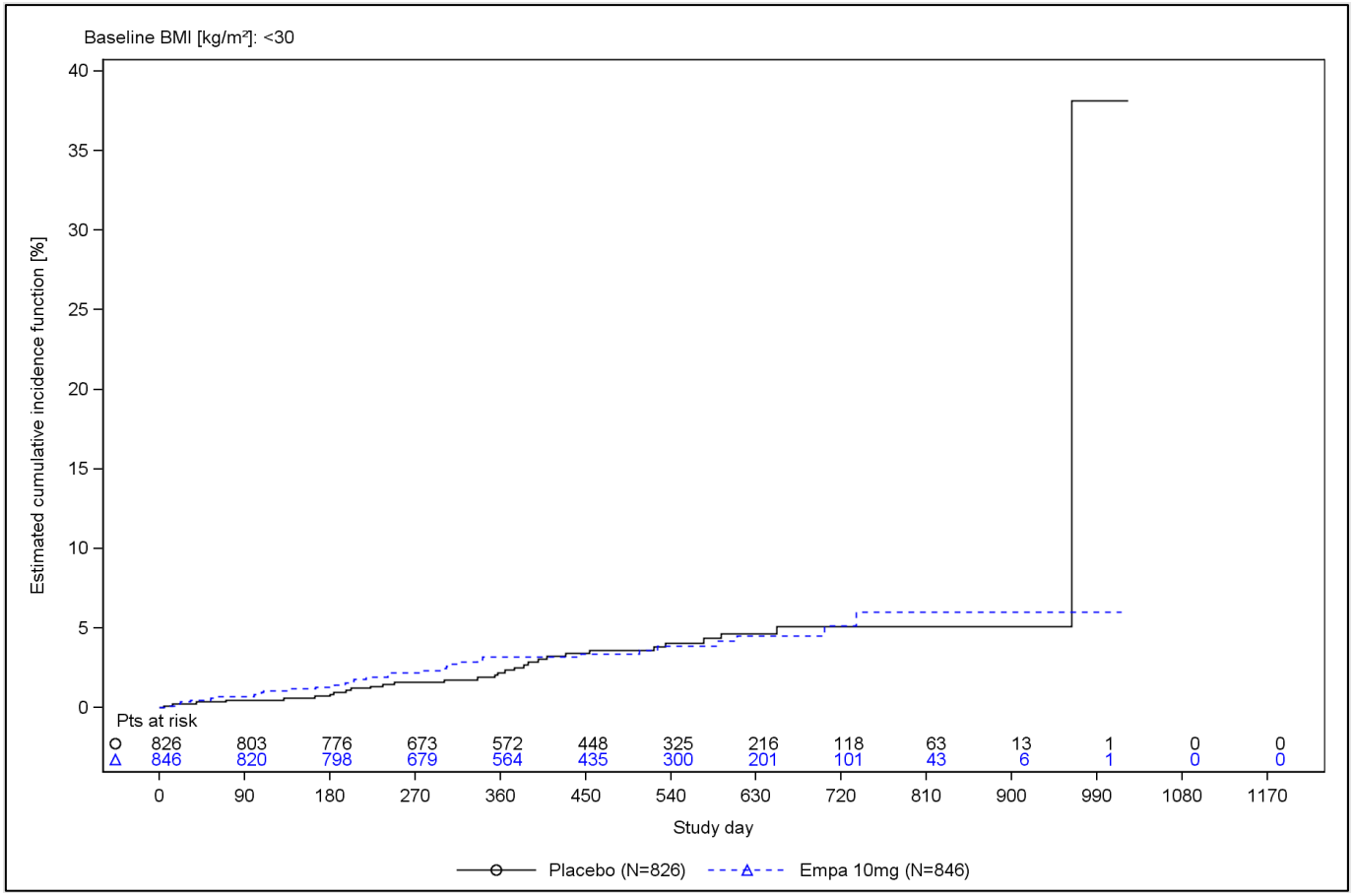


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe BMI zu Studienbeginn = <30)

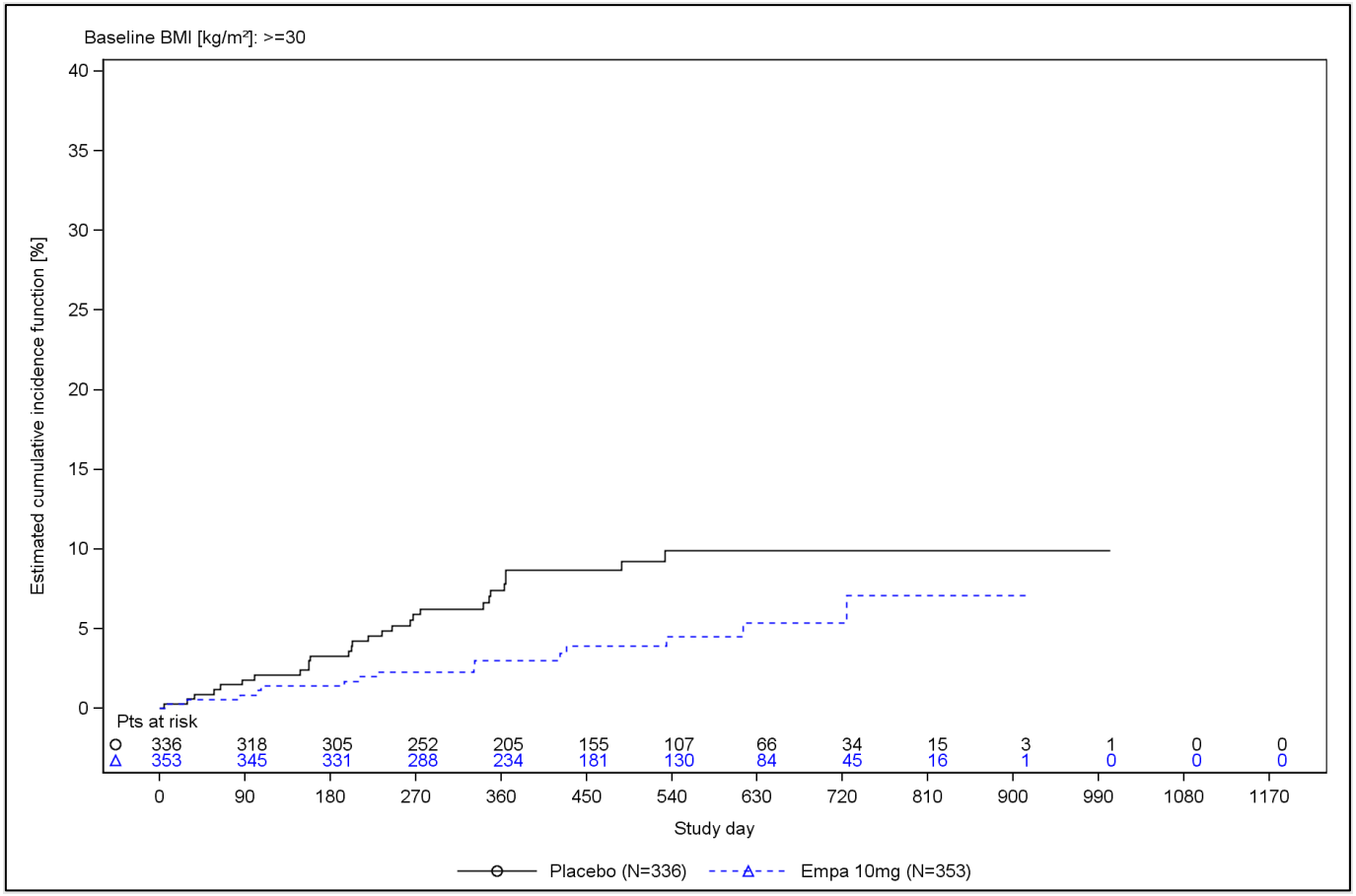


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe BMI zu Studienbeginn ≥30)

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppenmerkmal Therapie mit MRA zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Vorhofflimmern**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Therapie mit MRA zu Studienbeginn	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	301	338	861	861
Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (7,0)	9 (2,7)	38 (4,4)	38 (4,4)
HR [95%-KI][a]	0,35 [0,16, 0,76]		0,97 [0,62; 1,53]	
p-Wert[a]	0,0079		0,9102	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

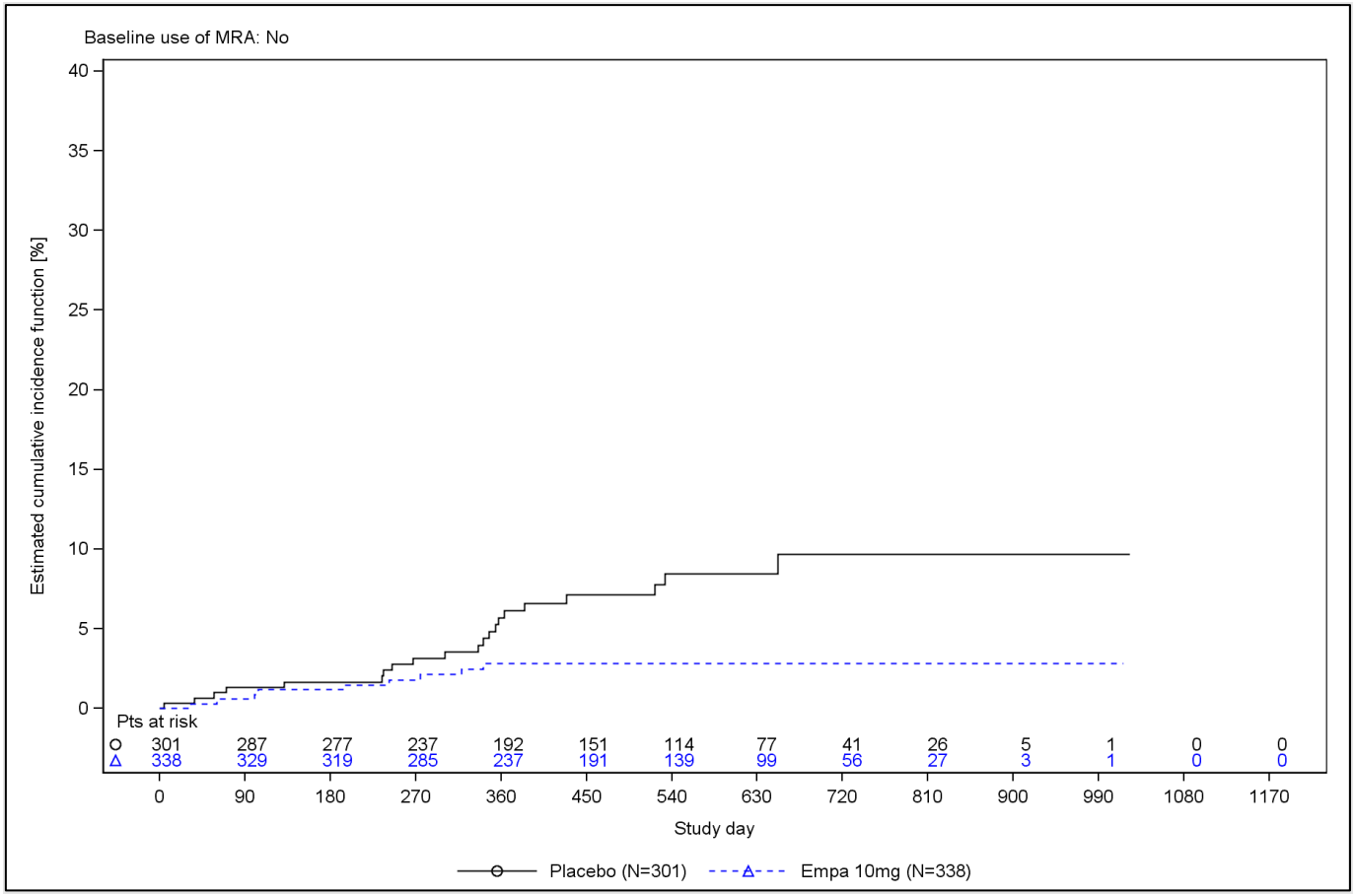


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Nein)

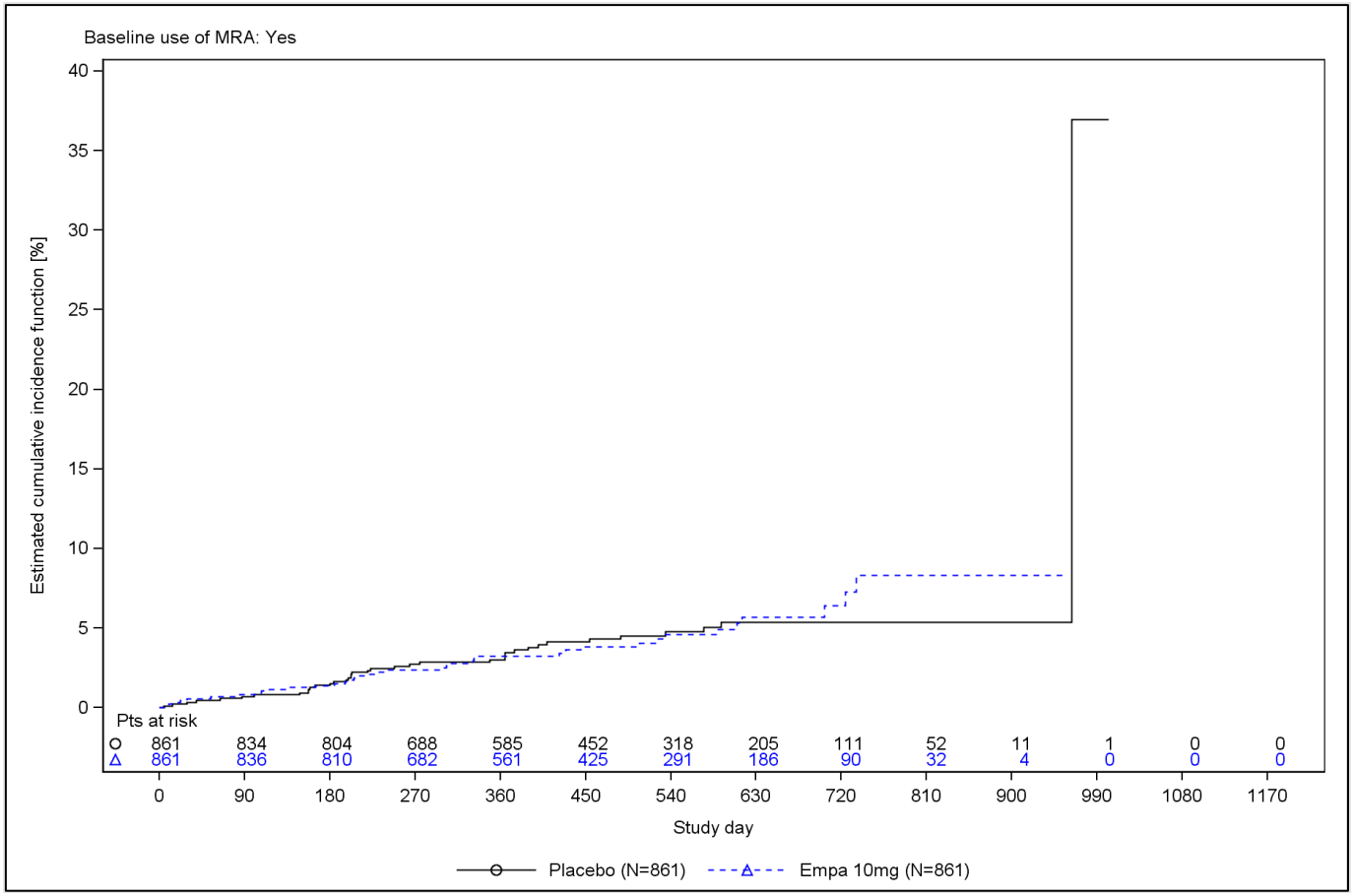


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Vorhofflimmern (Subgruppe Therapie mit MRA zu Studienbeginn = Ja)

4.3.1.3.2.7.8 Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **Neigung der eGFR**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	923	934	869	865
Unterschied Empagliflozin – Placebo [95%-KI][a]	2,831 [1,507; 3,256]		1,025 [0,108; 1,941]	

a: Random Intercept- und Random Slope-Modell wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben, dem Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im obigen Modell als Faktor enthalten) und den Interaktionen aus Subgruppenmerkmal*Behandlung und Subgruppenmerkmal*Behandlung*Zeit. Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung einer stetigen Kovariate darstellt, wird dieses Subgruppenmerkmal nicht im Subgruppenmodell berücksichtigt. Für die Analyse der Subgruppe OECD wird die Kovariate Region durch OECD ersetzt, da sich die Merkmale überlappen.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Neigung der eGFR**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1.337	1.292	350	386	105	121
Unterschied Empagliflozin – Placebo [95%-KI][a]	1,542 [0,808; 2,277]		1,450 [0,044; 2,855]		5,373 [2,652; 8,093]	

a: Random Intercept- und Random Slope-Modell wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben, dem Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im obigen Modell als Faktor enthalten) und den Interaktionen aus Subgruppenmerkmal*Behandlung und Subgruppenmerkmal*Behandlung*Zeit. Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung einer stetigen Kovariate darstellt, wird dieses Subgruppenmerkmal nicht im Subgruppenmodell berücksichtigt. Für die Analyse der Subgruppe OECD wird die Kovariate Region durch OECD ersetzt, da sich die Merkmale überlappen.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

4.3.1.3.2.7.9 Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus

Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal Alter)

EMPEROR-Reduced **Entwicklung eines Diabetes mellitus**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Alter	**<65**		**≥65**	
Anzahl Patienten, N	223	218	413	414
Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (14,3)	18 (8,3)	48 (11,6)	53 (12,8)
HR [95%-KI][a]	0,53 [0,30; 0,94]		1,09 [0,73; 1,61]	
p-Wert[a]	0,0303		0,6799	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

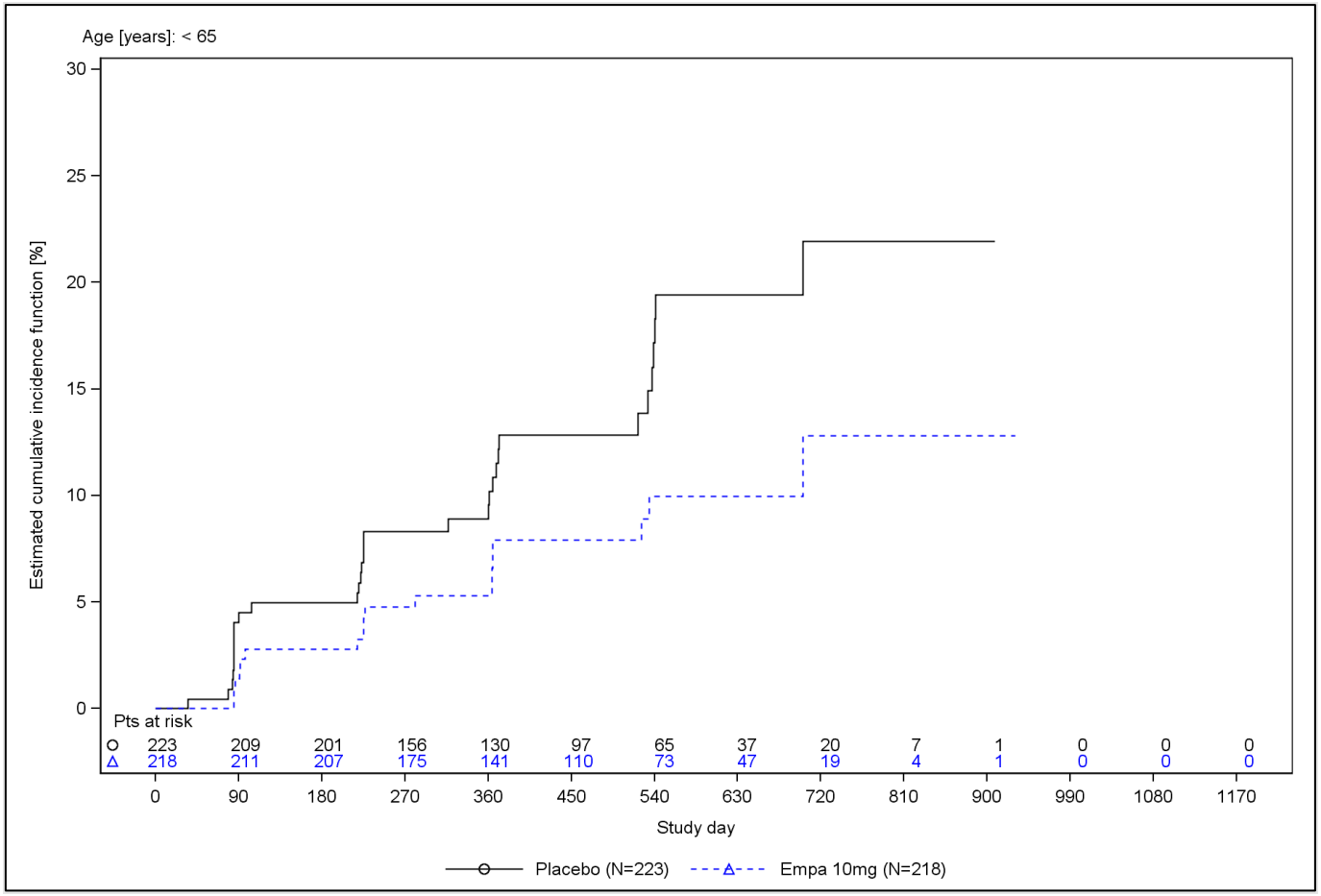


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Alter = <65)

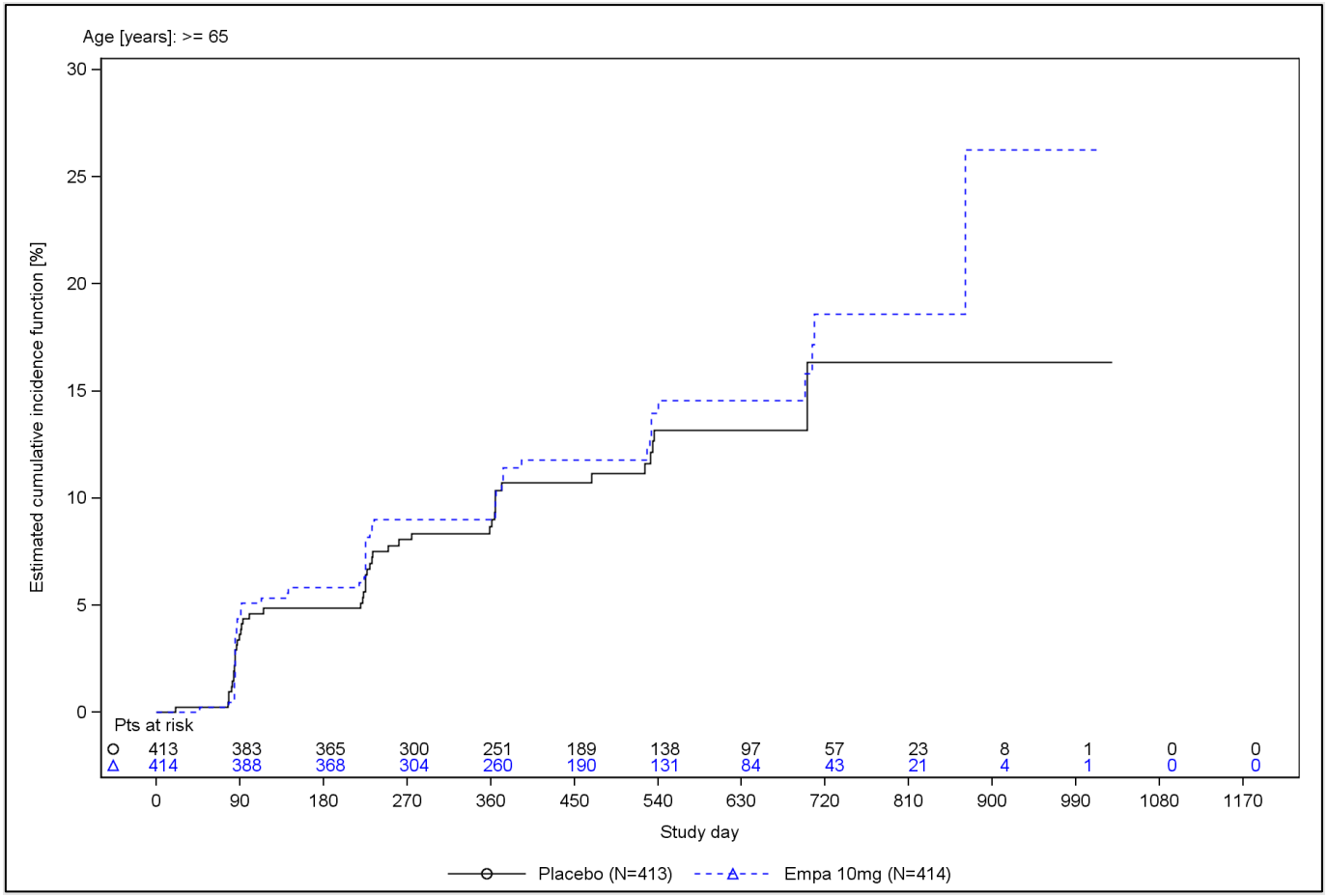


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Alter ≥65)

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **Entwicklung eines Diabetes mellitus**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	458	458	178	174
Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (11,8)	59 (12,9)	26 (14,6)	12 (6,9)
HR [95%-KI][a]	1,08 [0,75; 1,56]		0,42 [0,21; 0,84]	
p-Wert[a]	0,6871		0,0142	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

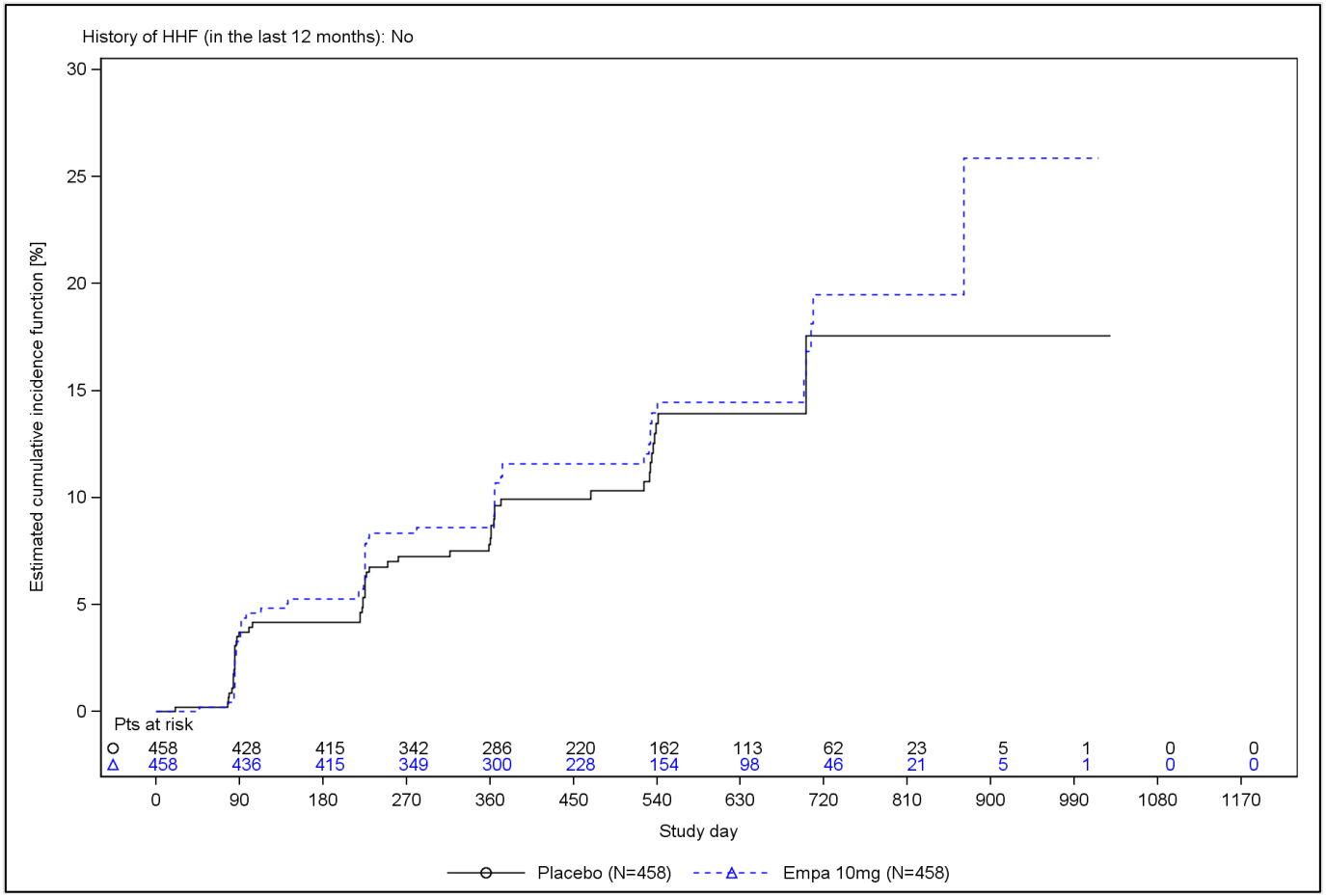


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten] = Nein)

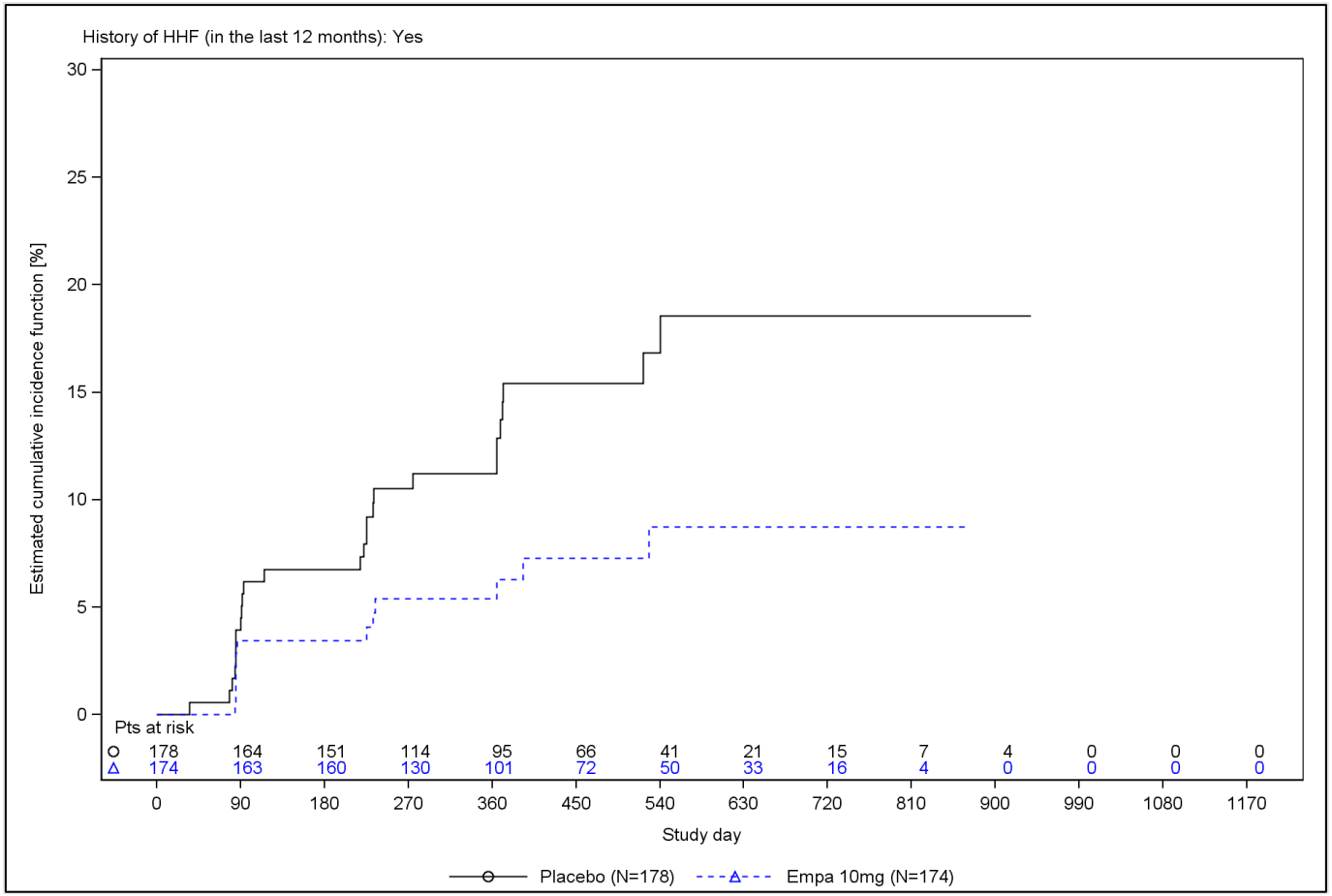


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten] = Ja)

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppenmerkmal Physiologie der Herzinsuffizienz)

EMPEROR-Reduced **Entwicklung eines Diabetes mellitus**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Physiologie der Herzinsuffizienz	**LVEF ≤30% und NTproBNP <Median**		**LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median**		**LVEF >30%**	
Anzahl Patienten, N	253	224	216	220	165	187
Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (7,5)	22 (9,8)	40 (18,5)	22 (10,0)	21 (12,7)	27 (14,4)
HR [95%-KI][a]	1,31 [0,71; 2,42]		0,49 [0,29; 0,83]		1,14 [0,64; 2,02]	
p-Wert[a]	0,3895		0,0076		0,6500	

a: Cox-Regression mit den gleichen Faktoren wie für die Analyse der Gesamtpopulation sowie den Faktoren Subgruppenmerkmal (sofern nicht bereits im Modell als Kovariate enthalten) und der Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

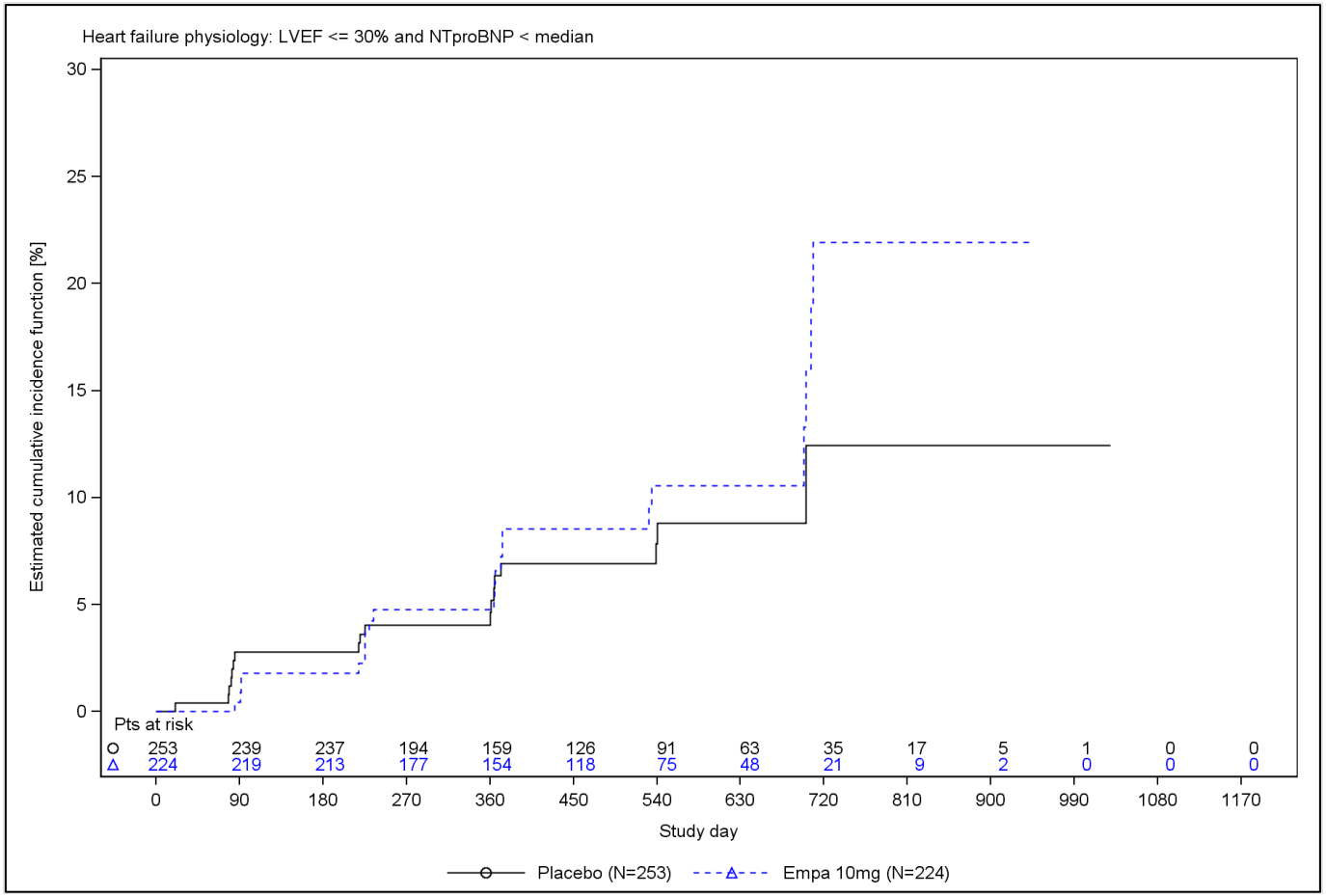


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP <Median)

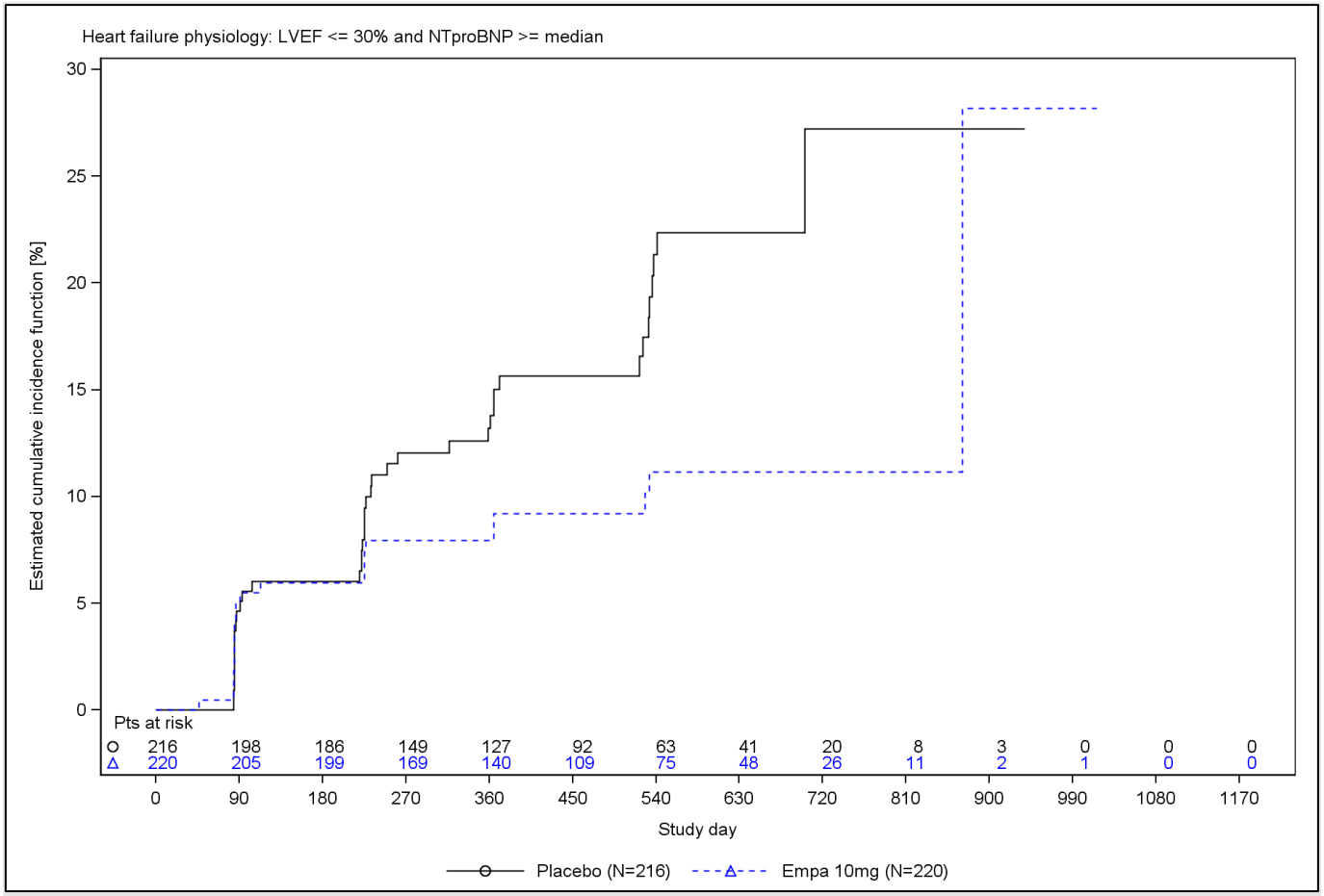


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median)

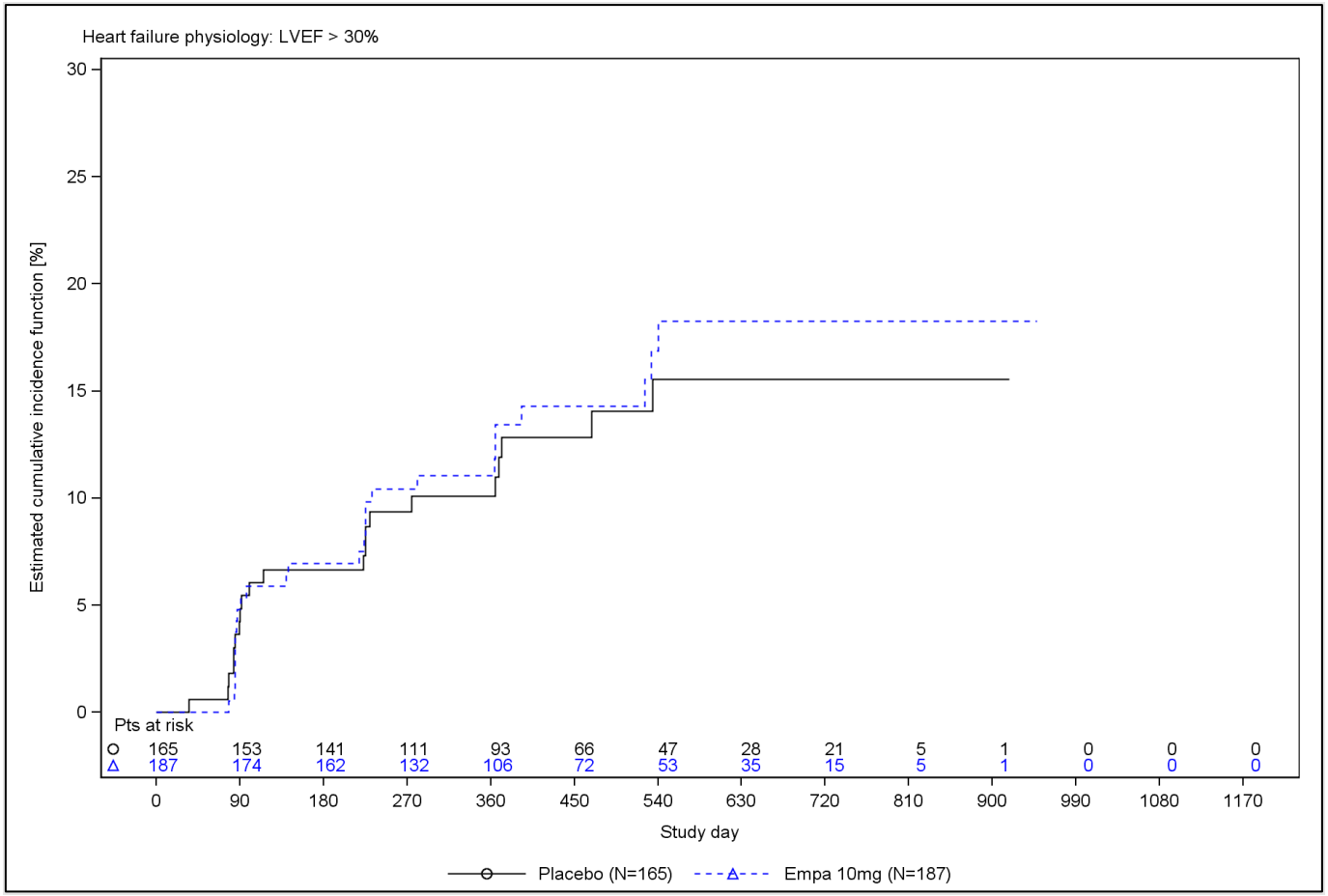


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entwicklung eines Diabetes mellitus (Subgruppe Physiologie der Herzinsuffizienz = LVEF >30%)

4.3.1.3.2.7.10 Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Verschlechterung um ≥5 Punkte

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Verschlechterung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal Geschlecht)

EMPEROR-Reduced **KCCQ-CSS** **Verschlechterung um ≥5 Punkte**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Geschlecht	**Männlich**		**Weiblich**	
Anzahl Patienten, N	1.297 (100,0)	1.332 (100,0)	412 (100,0)	408 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	356 (27,4)	293 (22,0)	92 (22,3)	104 (25,5)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,734 [0,612; 0,880]; p=0,0009		1,177 [0,848; 1,633]; p= 0,3301	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,799 [0,700; 0,912]; p=0,0009		1,122 [0,883; 1,425]; p=0,3452	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Verschlechterung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **KCCQ- CSS** **Verschlechterung um ≥5 Punkte**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1.272 (100,0)	1.245 (100,0)	333 (100,0)	375 (100,0)	104 (100,0)	120 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	337 (26,5)	270 (21,7)	77 (23,1)	101 (26,9)	34 (32,7)	26 (21,7)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	0,755 [0,626; 0,910]; p=0,0032		1,233 [0,871; 1,747]; p=0,2376		0,566 [0,308; 1,041]; p=0,0672	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	0,813 [0,709; 0,933]; p=0,0031		1,163 [0,905; 1,495]; p=0,2380		0,670 [0,437; 1,026]; p=0,0657	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

4.3.1.3.2.7.11 Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung)

Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) (Subgruppenmerkmal Geschlecht)

EMPEROR-Reduced **KCCQ- CSS** **Verschlechterung um ≥5 Punkte**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Geschlecht	**Männlich**		**Weiblich**	
Anzahl Patienten, N	1.297 (100,0)	1.332 (100,0)	412 (100,0)	408 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	941 (72,6)	1.039 (78,0)	320 (77,7)	304 (74,5)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,362 [1,136; 1,633] ; p=0,0009		0,850 [0,612; 1,179]; p=0,3301	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,076 [1,031; 1,124]; p=0,0009		0,960 [0,890; 1,035]; p=0,2905	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-CSS - Stabilität (Verschlechterung um <5 Punkte oder Verbesserung) (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **KCCQ-CSS** **Verschlechterung um ≥5 Punkte**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1.272 (100,0)	1.245 (100,0)	333 (100,0)	375 (100,0)	104 (100,0)	120 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	935 (73,5)	975 (78,3)	256 (76,9)	274 (73,1)	70 (67,3)	94 (78,3)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,325 [1,099; 1,598]; p=0,0032		0,811 [0,572; 1,148]; p=0,2376		1,767 [0,961; 3,252]; p=0,0672	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,067 [1,022; 1,115]; p=0,0033		0,948 [0,872; 1,031]; p=0,2130		1,154 [0,983; 1,354]; p=0,0796	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

CSS: Clinical summary score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

4.3.1.3.2.7.12 Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-OSS - Verbesserung um ≥5 Punkte

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen für Endpunkt KCCQ-OSS)- Verbesserung um ≥5 Punkte (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **KCCQ-OSS** **Verbesserung um ≥5 Punkte**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.306 (100,0)	1.307 (100,0)	403 (100,0)	433 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	571 (43,7)	626 (47,9)	229 (56,8)	250 (57,7)
Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert[a]	1,289 [1,091; 1,523]; p=0,0028		0,937 [0,694; 1,265]; p=0,6719	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert[b]	1,118 [1,034, 1,209]; p=0,0049		0,969 [0,864; 1,088]; p=0,5940	

a: Logistische Regression mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

b: Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall summary score

4.3.1.3.2.7.13 Subgruppenanalysen für Endpunkt UE

Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **UE**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.080 (77,2)	1.025 (73,3)	383 (82,5)	395 (85,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,95 [0,91; 0,99]		1,03 [0,97; 1,09]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,81 [0,68; 0,96]		1,21 [0,85; 1,72]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,04 [-0,07; -0,01]		0,03 [-0,02; 0,07]	
p-Wert[c]	0,0160		0,2846	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.14 Subgruppenanalysen für Endpunkt UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	1.015 (72,6)	958 (68,5)	347 (74,8)	367 (79,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,94 [0,90; 0,99]		1,06 [0,99; 1,13]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,82 [0,70; 0,97]		1,28 [0,94; 1,73]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,04 [-0,07; -0,01]		0,04 [-0,01; 0,10]	
p-Wert[c]	0,0181		0,1191	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.15 Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	432 (30,9)	359 (25,7)	173 (37,3)	181 (39,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,83 [0,74; 0,94]		1,05 [0,89; 1,23]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,77 [0,66; 0,91]		1,08 [0,83; 1,40]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,05 [-0,09; -0,02]		0,02 [-0,05; 0,08]	
p-Wert[c]	0,0022		0,5888	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	303 (31,6)	235 (24,3)	301 (33,3)	305 (34,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,77 [0,66; 0,89]		1,03 [0,90; 1,17]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,69 [0,57; 0,85]		1,04 [0,85; 1,26]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,07 [-0,11; -0,03]		0,01 [-0,04; 0,05]	
p-Wert[c]	0,0003		0,7005	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.16 Subgruppenanalysen für Endpunkt Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für Endpunkt Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (Subgruppenmerkmal Ätiologie der Herzinsuffizienz)

EMPEROR-Reduced **Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Ätiologie der Herzinsuffizienz	**Ischämisch**		**Nicht-ischämisch**	
Anzahl Patienten, N	944	983	919	880
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (0,3)	19 (1,9)	9 (1,0)	12 (1,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	6,08 [1,81; 20,49]		1,39 [0,59; 3,29]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	6,18 [1,82; 20,96]		1,40 [0,59; 3,33]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,02 [0,01; 0,03]		0,00 [-0,01; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0008		0,4481	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für Endpunkt Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1.390	1.337	359	398	114	128
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (0,4)	23 (1,7)	6 (1,7)	8 (2,0)	1 (0,9)	0 (0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	4,78 [1,82; 12,54]		1,20 [0,42; 3,43]		0,30 [0,01; 7,22]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	4,85 [1,84; 12,79]		1,21 [0,41; 3,51]		0,29 [0,01; 7,30]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,01; 0,02]		0,00 [-0,02; 0,02]		-0,01 [-0,03; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0004		0,7298		0,4279	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

4.3.1.3.2.7.17 Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt)

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt) (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Sepsis (gemäß Prüfarzt)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
BMI zu Studienbeginn	**<30**		**≥30**	
Anzahl Patienten, N	1.299	1.263	564	600
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (0,4)	22 (1,7)	10 (1,8)	11 (1,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	4,53 [1,72; 11,91]		1,03 [0,44; 2,42]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	4,59 [1,73; 12,15]		1,03 [0,44; 2,46]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,01; 0,02]		0,00 [-0,01; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0008		0,9384	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

4.3.1.3.2.7.18 Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE)

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für Endpunkt Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE) (Subgruppenmerkmal BMI zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **Sepsis (gemäß Prüfarzt) (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
BMI zu Studienbeginn	**<30**		**≥30**	
Anzahl Patienten, N	1.299	1.263	564	600
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (0,4)	22 (1,7)	10 (1,8)	11 (1,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	4,53 [1,72; 11,91]		1,03 [0,44; 2,42]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	4,59 [1,73; 12,15]		1,03 [0,44; 2,46]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,01; 0,02]		0,00 [-0,01; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0008		0,9384	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.19 Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	486 (34,7)	361 (25,8)	211 (45,5)	210 (45,3)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,74 [0,66; 0,83]		1,00 [0,86; 1,15]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,65 [0,56; 0,77]		0,99 [0,77; 1,28]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,09 [-0,12; -0,06]		0,00 [-0,07; 0,06]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,9474	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	345 (36,0)	258 (26,6)	351 (38,8)	313 (35,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,74 [0,65; 0,85]		0,90 [0,80; 1,02]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,64 [0,53; 0,78]		0,85 [0,70; 1,03]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,09 [-0,14; -0,05]		-0,04 [-0,08; 0,01]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,0972	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	1.290	1.286	573	577
Patienten mit Ereignis, n (%)	472 (36,6)	353 (27,4)	225 (39,3)	218 (37,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,75 [0,67; 0,84]		0,96 [0,83; 1,11]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,66 [0,55; 0,77]		0,94 [0,74; 1,19]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,09 [-0,13; -0,06]		-0,01 [-0,07; 0,04]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,6048	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class

4.3.1.3.2.7.20 Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE)

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	440 (31,5)	304 (21,7)	194 (41,8)	196 (42,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,69 [0,61; 0,78]		1,01 [0,87; 1,18]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,61 [0,51; 0,72]		1,02 [0,78; 1,32]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,10 [-0,13; -0,06]		0,00 [-0,06; 0,07]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,8942	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	317 (33,1)	216 (22,3)	316 (35,0)	284 (31,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,67 [0,58; 0,78]		0,91 [0,80; 1,04]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,58 [0,47; 0,71]		0,87 [0,71; 1,06]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,11 [-0,15; -0,07]		-0,03 [-0,08; 0,01]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,1565	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Herzerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **SOC Herzerkrankungen (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	1.290	1.286	573	577
Patienten mit Ereignis, n (%)	424 (32,9)	307 (23,9)	210 (36,6)	193 (33,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,73 [0,64; 0,82]		0,91 [0,78; 1,07]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,64 [0,54; 0,76]		0,87 [0,68; 1,11]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,09 [-0,12; -0,06]		-0,03 [-0,09; 0,02]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,2554	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HKI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.21 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	302 (21,6)	184 (13,2)	142 (30,6)	148 (31,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,61 [0,52; 0,72]		1,04 [0,86; 1,26]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,55 [0,45; 0,67]		1,06 [0,80; 1,40]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,08 [-0,11; -0,06]		0,01 [-0,05; 0,07]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,6709	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	1.290	1.286	573	577
Patienten mit Ereignis, n (%)	294 (22,8)	191 (14,9)	150 (26,2)	141 (24,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,65 [0,55; 0,77]		0,93 [0,77; 1,14]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,59 [0,48; 0,72]		0,91 [0,70; 1,19]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,08 [-0,11; -0,05]		-0,02 [-0,07; 0,03]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,4971	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

4.3.1.3.2.7.22 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (SUE)

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	302 (21,6)	184 (13,2)	142 (30,6)	148 (31,9)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,61 [0,52; 0,72]		1,04 [0,86; 1,26]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,55 [0,45; 0,67]		1,06 [0,80; 1,40]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,08 [-0,11; -0,06]		0,01 [-0,05; 0,07]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,6709	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz (SUE) (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	1.290	1.286	573	577
Patienten mit Ereignis, n (%)	294 (22,8)	191 (14,9)	150 (26,2)	141 (24,4)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,65 [0,55; 0,77]		0,93 [0,77; 1,14]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,59 [0,48; 0,72]		0,91 [0,70; 1,19]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,08 [-0,11; -0,05]		-0,02 [-0,07; 0,03]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,4971	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI : Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.23 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz chronisch**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (2,1)	4 (0,4)	12 (1,3)	14 (1,6)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,20 [0,07; 0,58]		1,18 [0,55; 2,54]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,19 [0,07; 0,57]		1,18 [0,54; 2,57]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]		0,00 [-0,01; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0009		0,6697	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

4.3.1.3.2.7.24 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE)

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **PT Herzinsuffizienz chronisch (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (2,1)	4 (0,4)	12 (1,3)	14 (1,6)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,20 [0,07; 0,58]		1,18 [0,55; 2,54]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,19 [0,07; 0,57]		1,18 [0,54; 2,57]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]		0,00 [-0,01; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0009		0,6697	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.25 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Vorhofflimmern (SUE)

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Vorhofflimmern (SUE) (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Vorhofflimmern (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (2,8)	16 (1,1)	5 (1,1)	8 (1,7)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,41 [0,23; 0,73]		1,60 [0,53; 4,85]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,40 [0,22; 0,73]		1,61 [0,52; 4,96]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]		0,01 [-0,01; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0017		0,4021	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.7.26 Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	353 (25,2)	276 (19,7)	123 (26,5)	135 (29,1)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,78 [0,68; 0,90]		1,10 [0,89; 1,35]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,73 [0,61; 0,87]		1,14 [0,85; 1,52]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,06 [-0,09; -0,02]		0,03 [-0,03; 0,08]	
p-Wert[c]	0,0005		0,3793	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Subgruppenmerkmal HHF in der Anamnese [in den letzten 12 Monaten])

EMPEROR-Reduced **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	**Nein**		**Ja**	
Anzahl Patienten, N	1.290	1.286	573	577
Patienten mit Ereignis, n (%)	294 (22,8)	283 (22,0)	182 (31,8)	128 (22,2)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,97 [0,84; 1,11]		0,70 [0,58; 0,85]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,96 [0,79; 1,15]		0,61 [0,47; 0,80]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,04; 0,02]		-0,10 [-0,15; -0,04]	
p-Wert[c]	0,6330		0,0003	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class

4.3.1.3.2.7.27 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Hyperurikämie

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Hyperurikämie (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Hyperurikämie**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	78 (5,6)	32 (2,3)	37 (8,0)	31 (6,7)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,41 [0,27; 0,61]		0,84 [0,53; 1,33]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,40 [0,26; 0,60]		0,83 [0,50; 1,36]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,05; -0,02]		-0,01 [-0,05; 0,02]	
p-Wert[c]	<0,0001		0,4498	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Hyperurikämie (Subgruppenmerkmal Ätiologie der Herzinsuffizienz)

EMPEROR-Reduced **PT Hyperurikämie**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Ätiologie der Herzinsuffizienz	**Ischämisch**		**Nicht-ischämisch**	
Anzahl Patienten, N	944	983	919	880
Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (4,1)	32 (3,3)	76 (8,3)	31 (3,5)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,79 [0,50; 1,25]		0,43 [0,28; 0,64]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,78 [0,48; 1,26]		0,41 [0,26; 0,62]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,03; 0,01]		-0,05 [-0,07; -0,03]	
p-Wert[c]	0,3075		<0,0001	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

4.3.1.3.2.7.28 Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	86 (6,1)	49 (3,5)	22 (4,7)	30 (6,5)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,57 [0,40; 0,80]		1,36 [0,80; 2,33]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,55 [0,39; 0,79]		1,39 [0,79; 2,45]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,04; -0,01]		0,02 [-0,01; 0,05]	
p-Wert[c]	0,0011		0,2535	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Subgruppenmerkmal NTproBNP zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NTproBNP zu Studienbeginn	**<Median**		**≥Median**	
Anzahl Patienten, N	919	942	943	920
Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (5,7)	26 (2,8)	56 (5,9)	53 (5,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,49 [0,31; 0,77]		0,97 [0,67; 1,40]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,47 [0,29; 0,76]		0,97 [0,66; 1,43]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,03 [-0,05; -0,01]		0,00 [-0,02; 0,02]	
p-Wert[c]	0,0018		0,8703	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SOC: System Organ Class

4.3.1.3.2.7.29 Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE)

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für Endpunkt SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE) (Subgruppenmerkmal eGFR-Wert [CKD-EPI] zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m²])

EMPEROR-Reduced **SOC Leber- und Gallenerkrankungen (SUE)**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²)	**≥60**		**<60**	
Anzahl Patienten, N	958	969	904	893
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (1,8)	4 (0,4)	13 (1,4)	12 (1,3)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,23 [0,08; 0,69]		0,93 [0,43; 2,04]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,23 [0,08; 0,68]		0,93 [0,42; 2,06]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,01 [-0,02; 0,00]		0,00 [-0,01; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0040		0,8645	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

b: Asymptotische KI nach Wald

c: Berechnet mittels χ^2-Test.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se

4.3.1.3.2.7.30 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal Geschlecht)

EMPEROR-Reduced **PT Kopfschmerzen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Geschlecht	**Männlich**		**Weiblich**	
Anzahl Patienten, N	1.410	1.426	453	437
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (1,0)	19 (1,3)	2 (0,4)	16 (3,7)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	1,34 [0,68; 2,67]		8,29 [1,92; 35,86]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	1,35 [0,67; 2,70]		8,57 [1,96; 37,50]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,00 [0,00; 0,01]		0,03 [0,01; 0,05]	
p-Wert[c]	0,3993		0,0006	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal NYHA-Stadium zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Kopfschmerzen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
NYHA-Stadium zu Studienbeginn	**II**		**III/IV**	
Anzahl Patienten, N	1.399	1.399	464	464
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (1,0)	21 (1,5)	2 (0,4)	14 (3,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	1,50 [0,77; 2,94]		7,00 [1,60; 30,63]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	1,51 [0,76; 2,98]		7,19 [1,62; 31,80]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,01]		0,03 [0,01; 0,04]	
p-Wert[c]	0,2338		0,0025	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Kopfschmerzen (Subgruppenmerkmal LVEF zu Studienbeginn)

EMPEROR-Reduced **PT Kopfschmerzen**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
LVEF zu Studienbeginn	**≤30%**		**>30 bis ≤35%**		**>35%**	
Anzahl Patienten, N	1.390	1.337	359	398	114	128
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (0,9)	26 (1,9)	0 (0)	8 (2,0)	3 (2,6)	1 (0,8)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	2,08 [1,07; 4,03]		15,34 [0,89; 264,80]		0,30 [0,03; 2,81]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	2,10 [1,07; 4,11]		15,65 [0,90; 272,13]		0,29 [0,03; 2,84]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	0,01 [0,00; 0,02]		0,02 [0,01; 0,03]		-0,02 [-0,05; 0,01]	
p-Wert[c]	0,0265		0,0114		0,2598	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

4.3.1.3.2.7.31 Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Dyspnoe

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für Endpunkt PT Dyspnoe (Subgruppenmerkmal Geschlecht)

EMPEROR-Reduced **PT Dyspnoe**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Geschlecht	**Männlich**		**Weiblich**	
Anzahl Patienten, N	1.410	1.426	453	437
Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (3,0)	15 (1,1)	10 (2,2)	13 (3,0)
Relatives Risiko [95%-KI][a]	0,34 [0,19; 0,62]		1,35 [0,60; 3,04]	
Odds Ratio [95%-KI][a]	0,34 [0,19; 0,61]		1,36 [0,59; 3,13]	
Risikodifferenz [95%-KI][b]	-0,02 [-0,03; -0,01]		0,01 [-0,01; 0,03]	
p-Wert[c]	0,0002		0,4708	

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
b: Asymptotische KI nach Wald
c: Berechnet mittels χ^2-Test.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term

4.3.1.3.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens zur inhaltlichen Bewertung identifizierter Interaktionen (p-Wert des Interaktionstests <0,05 und Interpretation hinsichtlich medizinischer Plausibilität sowie Gesamtkontext der Ergebnisse) ist in der Gesamtbetrachtung durch keine der untersuchten Subgruppen von einer fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-113). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von α=5% von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der Subgruppenanalysen die einen Interaktionstests mit p<0,05 hatten, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich kein eindeutiges Muster über die Endpunkte hinweg.

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte daher basierend auf der gesamten Studienpopulation erfolgen.

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).

Tabelle 4-172: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
EMPEROR-Reduced	Studienbericht (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a) Protokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)
	Studienregistereinträge: (Clinicaltrials.gov, 2021d; Clinicaltrials.gov, 2021c); (EU Clinical Trials Register, 2020b); (ICTRP WHO, 2020c; ICTRP WHO, 2021)
	Studienpublikationen[a] (Euctr, 2016; Ctri, 2017; Euctr, 2018b; Packer et al., 2019; Packer et al., 2020; Zannad et al., 2020b; Anker et al., 2021; Butler et al., 2021; Clinicaltrials.gov, 2021d; Ferreira et al., 2021; Packer et al., 2021a; Packer et al., 2021b; Packer et al., 2021c)
SUGAR-DM-HF	*Studienbericht nicht verfügbar* Protokoll: (NHS Greater Glasgow & Clyde und University of Glasgow 2020)
	Studienregistereinträge: (Clinicaltrials.gov, 2020); (EU Clinical Trials Register, 2020a); (ICTRP WHO, 2020b; ICTRP WHO, 2020a)
	Studienpublikationen[a] (EUCTR, 2018a; Clinicaltrials.gov, 2020; Lee et al., 2021b; Lee et al., 2021a)
EMPA-TROPISM	Studienberichte (Badimon, 2020; Badimon, 2021) Protokoll (Badimon, 2017)
	Studienregistereinträge: (Clinicaltrials.gov, 2021b; Clinicaltrials.gov, 2021a)
	Studienpublikationen[a] (Santos-Gallego et al., 2019; Santos-Gallego et al., 2020a; Santos-Gallego et al., 2020b; Clinicaltrials.gov, 2021a; Santos-Gallego et al., 2021a; Santos-Gallego et al., 2021b)
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.	

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 4-173: 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 4-174: 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 4-175: 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 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 4-177: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> 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 4.3.1.3.1.1.***

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.

4.3.2.2.2 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 4-178: 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 4-179: 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 4-180: 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 4-181: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – 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 4.3.1.3.1.1.***

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 4-182: 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 4-183: 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 4.3.1.3.1.1.***

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.

Bei der EMPEROR-Reduced Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Dauer ereignisgetrieben war. Entsprechend der nach

5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c), was der zweithöchsten Evidenzstufe entspricht.

Basierend auf der Studienrecherche unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch die Studien EMPA-TROPISM und SUGAR-DM-HF identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich ebenso um kontrollierte, randomisierte Studien, die *nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO* grundsätzlich dem Evidenzlevel Ib entsprechen. Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich bezüglich der jeweiligen Patientenpopulationen hinsichtlich relevanter Prognosefaktoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) wie Ejektionsfraktion, NT-proBNP-Wert, Nierenfunktion und Begleiterkrankungen. Zur Umsetzung der begleitend verabreichten Standardtherapie liegen im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie weniger detaillierte Angaben vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien bezüglich der jeweiligen Fragestellung (langfristige Auswirkungen einer Empagliflozin-Therapie auf patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte (EMPEROR-Reduced) vs. Erhebung von mechanistischen Parametern zur Herzphysiologie (SUGAR-DM-HF/EMPA-TROPISM)) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher wird die Zusammenfassung der drei eingeschlossenen Studien in einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet und entsprechend nicht durchgeführt.

Verzerrungspotential/Validität der Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial der EMPEROR-Reduced Studie wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee [CEC]) bewertete alle tödlichen Ereignisse mit tödlichem Ausgang, mutmaßliche Ereignisse einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Ketoazidose sowie bestimmte leberbezogene Ereignisse, die in der EMPEROR-Reduced Studie erfasst wurden.

Die durchgeführten Analysen basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie beruhen auf dem ITT-Prinzip. Den Analysen zur Wirksamkeit liegt - falls nicht anders angegeben - das „Randomised set“ zugrunde, was alle randomisierten Patienten umfasst, unabhängig davon, ob mindestens eine dokumentierte Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. Analysen zu UE basieren auf dem „Treated Set“. Das „Treated Set“ beinhaltet im Vergleich zum „Randomised Set“ lediglich im Vergleichsarm 4 Patienten weniger, im Empagliflozin-Arm unterscheiden sich die Sets hinsichtlich der Patientenanzahl nicht.

Die bereits in Abschnitt 4.2.5.4 erläuterten Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der EMPEROR-Reduced Studie für den primären Endpunkt sowie den Haupt-sekundären Endpunkt präspezifiziert waren, belegen die Robustheit der Studienergebnisse.

Aufgrund der nur eingeschränkt verfügbaren Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung auf Studienebene als potentiell hoch eigestuft. Darüber hinaus machen die Patienten aus den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM mit insgesamt 189 Patienten nur einen sehr geringen Teil der EMPEROR-Reduced Studienpopulation (N=3.730) aus. Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden daher ergänzend dargestellt.

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Resultierend aus den Ausführungen in Abschnitt 4.4.1 zur Aussagekraft kann die qualitative Ergebnissicherheit für die EMPEROR-Reduced Studie insgesamt als „hoch“ eingestuft werden. Demnach besteht für Empagliflozin gegenüber der zVT unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 erläuterten Aussagesicherheit (Evidenzstufe Ib) ein „Hinweis“ für einen Zusatznutzen.

Mit der EMPEROR-Reduced Studie liegt ein direkter Vergleich zwischen Empagliflozin + Standard of Care (SoC) und der zVT Placebo + SoC in der Therapie von symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. In die Studie wurden Patienten mit einer symptomatischen (NYHA Schweregrad II-IV), chronischen Herzinsuffizienz sowie mit einer LVEF ≤40% eingeschlossen. Somit entspricht die eingeschlossene Patientenpopulation vollumfänglich der im Anwendungsgebiet zugelassenen Patientenpopulation. Insgesamt wurden 3.730 Patienten eingeschlossen. Resultierend aus dem ereignisgesteuerten Design der Studie, welches auf das Erreichen einer ausreichend hohen Anzahl an Ereignissen des primären Endpunkts ausgelegt war, ergibt sich die mediane Beobachtungsdauer von 1,31 Jahren. Die Gesamtbeobachtungsdauer pro Behandlungsgruppe gemessen in Patientenjahren betrug 2.464,8 Jahre (Empagliflozin) bzw. 2.459,8 Jahre (Vergleichsgruppe). Insgesamt resultieren aus der EMPEROR-Reduced Studie nach einer Beobachtungsdauer von 1,31 Jahren statistisch signifikante positive Ergebnisse hinsichtlich harter Endpunkte für eine Patientenpopulation, die unter einer chronischen Erkrankung leidet, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens getroffen werden können.

Für Endpunktauswertungen mit hoher Ergebnissicherheit wird die im Rahmen des Evidenzlevels Ib höchstmögliche Aussagesicherheit (Hinweis) zum Zusatznutzen abgeleitet. Für Endpunktauswertungen mit mittlerer Ergebnissicherheit wird die Aussagesicherheit um eine Stufe geringer bewertet (Anhaltspunkt). Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils die Endpunktauswertung mit der höchsten Ergebnissicherheit herangezogen.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen beschrieben.

Mortalität

Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2018 (Deutsche Herzstiftung e.V., 2020). Nach einer akuten Dekompensation, die eine Hospitalisierung notwendig machte, überlebten nur circa 50% der Patienten die nächsten 5 Jahre (Mozaffarian et al., 2016). Die EMPEROR-Reduced Studie war nicht für einen Nachweis eines statistisch signifikanten Mortalitätsunterschied ausgelegt.

Im Hinblick auf die nicht konfirmatorisch angelegten Endpunkte *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod* und *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* zeigt sich in der EMPEROR-Reduced Studie eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin als im Vergleichsarm (10,0% vs. 10,8% bzw. 13,4% vs. 14,2%). Diese Endpunkte waren hinsichtlich ihrer Teststärke nicht für den Nachweis eines Behandlungseffekts ausgelegt. Deshalb sei ergänzend auf die präspezifizierte Meta-Analyse von Zannad et al. (2020) verwiesen, die eine gemeinsame Betrachtung der EMPEROR-Reduced Studie und einer ähnlichen SGLT-2-Hemmer-Studie an insgesamt 8.474 Herzinsuffizienz-Patienten vornimmt (Zannad et al., 2020a). Im Ergebnis stützt diese Meta-Analyse die aus der EMPEROR-Reduced Studie gewonnenen Erkenntnisse und zeigt eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 13% sowie der kardiovaskulären Mortalität von 14%.[21]

Der numerische Vorteil, der in den Endpunkten *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod* deutlich wird, wird durch das statistisch signifikante Ergebnis im primären Endpunkt der EMPEROR-Reduced Studie, definiert als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF*, bestätigt und untermauert. Vor dem Hintergrund, dass die HHF mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1), bildet sich der Vorteil von Empagliflozin in der Dimension Mortalität durch den statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich des Mortalitäts-assoziierten primären Endpunktes ab. Das Risiko, einen kardiovaskulären Tod oder HHF zu erleiden, wird unter Behandlung mit Empagliflozin um 25% reduziert (siehe Tabelle 4-184).

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) werden bei sehr geringen Ereigniszahlen (weniger als 5 Ereignisse über beide Studienarme hinweg) keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede beobachtet.

Für die Dimension *Mortalität* zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin, der die konsistenten numerischen Vorteile der unmittelbaren Mortalitätsendpunkte bestätigt, die für sich jeweils nicht statistisch signifikant sind. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Kategorie Mortalität besteht daher nach AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT.

[21] Gesamtmortalität: gepooltes HR [95%-KI]: 0,87 [0,77; 0,98], p-Wert= 0,018; Kardiovaskuläre Mortalität: gepooltes HR [95%KI]: 0,86 [0,76; 0,98], p-Wert= 0,027. Die Heterogenitätstests zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Effektgrößen zwischen den Studien.

Tabelle 4-184: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Mortalität** *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* HR[a] [95%-KI]: 0,92 [0,77; 1,10]; p=0,3536 *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod* HR[a] [95%-KI]: 0,92 [0,75; 1,12]; p=0,4133 *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt* Ergebnisse siehe unter Morbidität
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Mortalität gemäß AM-NutzenV: • ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Empagliflozin aufgrund einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Morbidität

In der Nutzendimension *Morbidität* spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in der Verbesserung der kardiorenalen Morbidität wider. Konkret zeigt sich dies sowohl in der Reduktion von Hospitalisierungen unter Empagliflozin im Vergleich zur zVT als auch in den positiven Effekten von Empagliflozin hinsichtlich der renalen Morbidität in der EMPEROR-Reduced Studie. Damit bietet Empagliflozin einen übergreifenden Behandlungsansatz, welcher zentrale Komponenten im Krankheitsgeschehen der chronischen Herzinsuffizienz adressiert (siehe Modul 3). In diesem Kontext hat die Komorbidität von Herz und Niere eine Sonderstellung, da beide Organe besonders eng funktionell verbunden sind und sich unmittelbar beeinflussen. So stellt laut NVL nicht nur die Reduktion von Hospitalisierungen, sondern auch die positive Beeinflussung des Verlaufs von Komorbiditäten ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Hospitalisierungen

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt (Jackson et al., 2000; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Folglich können kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Faktoren die Erkrankung verschlimmern und eine Hospitalisierung notwendig machen (Zannad et al., 2013). Hospitalisierungen spiegeln somit die schwerwiegenden Symptome und Morbidität der Patienten unmittelbar sowie umfassend wider. Die Vermeidung von Hospitalisierungen bietet bei der Behandlung der Herzinsuffizienz daher zu berücksichtigende, patientenrelevante Vorteile.

In der EMPEROR-Reduced Studie wurde der Effekt von Empagliflozin auf Hospitalisierungen durch verschiedene Endpunktoperationalisierungen untersucht. Der therapeutisch relevante Nutzen von Empagliflozin äußert sich in den konsistenten Vorteilen der Hospitalisierungsendpunkte, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Mit Blick auf die Gesamthospitalisierungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin, der sich u. a. in der Analyse *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* anhand der statistisch signifikanten Risikoreduktion um 18% äußert (siehe Tabelle 4-185). So traten diesbezüglich unter Empagliflozin weniger Ereignisse auf als im Vergleichsarm (36,9% vs. 42,6%). Auch der kombinierte Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* belegt eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 19% (siehe Tabelle 4-185).

Da sich die Erkrankung zunehmend verschlechtert, kommt es mit der Zeit bei vielen Herzinsuffizienz-Patienten in immer kürzer werdenden Zeitabständen zu akuten Dekompensationen (Cowie et al., 2014). So werden viele Herzinsuffizienz-Patienten innerhalb kurzer Zeiträume wiederholt hospitalisiert (Nichols et al., 2015). Dieses Risiko einer *wiederholten Hospitalisierung jeglicher Ursache* wurde durch Empagliflozin signifikant um 15% reduziert (siehe Tabelle 4-185). Dabei sind wiederholte Hospitalisierungen, die innerhalb kurzer Zeiträume auftreten können, mit einer erheblich schlechten Prognose der Patienten assoziiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1). Auch in der EMPEROR-Reduced Studie besteht eine positive Korrelation des Risikos einer wiederholten Hospitalisierung (jeglicher Ursache und aufgrund von Herzinsuffizienz) mit dem Risiko für Tod jeglicher Ursache bzw. kardiovaskulären Tod (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). So zeigt Parameter α (als Exponent von ω) mit einem Wert von über 1 einen positiven Zusammenhang zwischen den wiederkehrenden Hospitalisierungen und der Zeit bis zum (kardiovaskulären) Tod an.

Bei der Betrachtung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sind statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin ebenso deutlich. Unter Empagliflozin traten diesbezüglich weniger Ereignisse auf als im Vergleichsarm (13,2% vs. 18,3%). Anhand der Analysen *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* wird eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 25 bzw. 31% erreicht (siehe Tabelle 4-185). Analog zu den Gesamthospitalisierungen zeigt sich für Empagliflozin ein statistisch signifikanter Vorteil ebenso bei den *ersten und wiederholten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz* mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 30% (siehe Tabelle 4-185). Der Vorteil von Empagliflozin bestätigt sich auch unter Berücksichtigung besonders schwerwiegender Hospitalisierungsereignisse – definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, die eine intensivmedizinischen Behandlung erforderlich machten (siehe Tabelle 4-185).

Dass sich der Gesundheitszustand von Herzinsuffizienz-Patienten durch Empagliflozin deutlich verbessert, spiegelt sich nicht nur in der Reduktion von Hospitalisierungen wider, sondern auch

in direkt vom Patienten berichteten Endpunkten. Responderanalysen der etablierten *EQ-VAS* belegen hier eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Weitere Details hierzu werden in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand beschrieben.

Aus den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) liegen keine Ergebnisse hinsichtlich Hospitalisierungen vor.

Zusammenfassend zeigt sich anhand der EMPEROR-Reduced Studiendaten eine deutliche, für die Patienten spürbare Abschwächung schwerwiegender Symptome/Folgekomplikationen in Form von Hospitalisierungen unter der Behandlung mit Empagliflozin gegenüber der zVT. Einer Hospitalisierung liegt ein schwerwiegendes Ereignis zugrunde (Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 13 Satz 3), sodass es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Folgekomplikationen handelt. Insofern bietet die Behandlung mit Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Herzinsuffizienz-Patienten. Da Hospitalisierungen mit einer erhöhten Mortalität für Herzinsuffizienz-Patienten assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1), weisen die Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Hospitalisierungen für den Patienten und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung einen besonders hohen und relevanten therapeutischen Stellenwert auf.

Bezüglich der Morbidität besteht gemäß AM-NutzenV somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT.

Tabelle 4-185: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Hospitalisierungen

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Morbidität** Gesamthospitalisierungen *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* HR[a] [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,90]; p<0,0001 *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* HR[a] [95%-KI]: 0,81 [0,74; 0,90]; p<0,0001 *Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erste und wiederholte)* HR[a] [95%-KI]: 0,85 [0,75; 0,95]; p=0,0065 HHF: *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* HR[a] [95%-KI]: 0,69 [0,59; 0,81]; p<0,0001

	Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF HR[a] [95%-KI]: 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,0001 *Auftreten von adjudizierten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte)* HR[a] [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0003 *Zeit bis zum ersten Auftreten einer HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) (ergänzend dargestellt)* HR[a] [95%-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,0017
Bewertung des Zusatznutzens	Die Ergebnisse aller Endpunkte zur Hospitalisierung zeigen einen Vorteil der Therapie mit Empagliflozin gegenüber der zVT. Der Zusatznutzen wird vor allem basierend auf den konsistenten Vorteilen über alle hospitalisierungsbezogenen Endpunkte hinweg abgeleitet. Insgesamt ergibt sich anhand der hospitalisierungsbezogenen Endpunkte gemäß AM-NutzenV: • ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin aufgrund der Verbesserung schwerwiegender Symptome und Folgekomplikationen in Form von Hospitalisierungen.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte sowie körperliche Belastbarkeit

In der Studie EMPEROR-Reduced wurden als weitere Endpunkte zur Untersuchung der kardiovaskulären und metabolischen Morbidität folgende Endpunkte untersucht: *Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses, Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts, Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls, Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke* und *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns*. Darüber hinaus wurde der Endpunkt *Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus* erhoben. Für keinen der Endpunkte lässt sich ein Behandlungsunterschied von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie feststellen (siehe Tabelle 4-186). Für diese Endpunkte wird folglich kein Zusatznutzen abgeleitet.

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine kardiovaskulären oder metabolischen Endpunkte berichtet. Zur Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit wurde in den Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM der Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt. Aus der SUGAR-DM-HF Studie ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während die EMPA-TROPISM Studie diesbezüglich einen statistisch

signifikanten Unterschied zugunsten von Empagliflozin zeigt. In der EMPEROR-Reduced Studie wurde der Sechs-Minuten-Gehtest nicht erhoben.

Tabelle 4-186: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte** *Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses* HR[a] [95%-KI]: 0,98 [0,82; 1,18]; p=0,8296 *Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus* HR[a] [95%-KI]: 0,86 [0,62; 1,19]; p=0,3576 *Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts* HR[a] [95%-KI]: 1,04 [0,54; 1,98]; p=0,9169 *Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls* HR[a] [95%-KI]: 1,13 [0,72; 1,78]; p=0,5913 *Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke* HR[a] [95%-KI]: 0,98 [0,34; 2,81]; p=0,9725 *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns* HR[a] [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,07]; p=0,1105
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt kann für weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte kein Zusatznutzen von Empagliflozin abgeleitet werden.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. AD: Absolute Differenz; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events	

Renale Morbidität

Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine multisystemische Störung handelt, können auch weitere Organe von einer Unterversorgung mit sauerstoffreichem Blut betroffen sein. So leiden ungefähr 45-64% der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer chronischen Nierenerkrankung, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von <60 ml/min/1,73 m^2 (Heywood et al., 2007; Löfman et al., 2016; Lofman et al., 2017). Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung ist mit eines der stärksten Prädiktoren für erhöhte Mortalität (Hillege et al., 2006; Schefold et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Sie ist darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitiven Beeinträchtigungen, und/oder einer verringerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (Hill et al., 2016). Die Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz stellt eine für den Patienten weitere

Verschlechterung des bereits durch die Herzinsuffizienz eingeschränkten Gesundheitszustands dar. Herz und Niere sind auf vielen Ebenen nuanciert aufeinander abgestimmt und voneinander abhängig (Filippatos et al., 2014). Störungen des einen Organs wirken sich oft akut oder chronisch auf das andere Organ aus, wodurch ein circulus vitiosus entsteht, der das Fortschreiten von Herz- und Niereninsuffizienz beschleunigt. Die frühzeitige Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz bietet somit patientenrelevante Vorteile für Herzinsuffizienz-Patienten und auch gemäß NVL ist die Vermeidung nachteiliger Effekte auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced belegen die Verbesserung des therapeutisch relevanten renalen Nutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT. Konkret spiegelt sich dies in den konsistenten Vorteilen über verschiedene Endpunkte zur Erfassung der renalen Morbidität wider. Im Folgenden wird auf die einzelnen Endpunktergebnisse näher eingegangen.

Die Abnahme der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ [ml/min/1,73 m²] über die Zeit der doppelblinden Behandlungsphase war im Empagliflozin-Arm langsamer als in der Vergleichsgruppe, was sich anhand des sekundären Endpunkts *Neigung der eGFR-Änderung zu Baseline* (eGFR slope) festmachen lässt (siehe Tabelle 4-187). Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin.

Der nierenbezogene Vorteil für Empagliflozin bestätigt sich auch im kombinierten renalen Endpunkt. Der kombinierte renale Endpunkt fasst schwerwiegende Ereignisse wie chronische Dialyse, Nierentransplantation, eine anhaltende Abnahme der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um mehr als 40% oder eine anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²) zusammen. Insbesondere für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m²), die einen Großteil der EMPEROR-Reduced Studienpopulation ausmachen (eGFR zu Baseline: 62,0 ml/min/1,73 m²), kann eine anhaltende Abnahme der eGFR um mehr als 40% eine erhebliche Verschlechterung der renalen Morbidität bedeuten. Das Ergebnis für den Endpunkt *Zeit zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts* belegt mit einer 50%-igen Risikoreduktion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin (siehe Tabelle 4-187). Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse, welche die nephroprotektiven Vorteile von Empagliflozin im hier vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigen, wird ein patientenrelevanter Nutzen von Empagliflozin festgestellt.

Der Vorteil hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse wird im Endpunkt *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung* deutlich, für den sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 34% unter Empagliflozin zeigt (siehe Tabelle 4-187). Auch die SUE-Auswertungen übergeordneter nierenbezogener Konzepte belegen eine Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse durch Empagliflozin, da aus diesen Auswertungen ebenso statistisch signifikante Behandlungsvorteile für Empagliflozin resultieren (Details siehe Abschnitt *Unerwünschte Ereignisse*).

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine Endpunkte zur renalen Morbidität untersucht.

Zusammenfassend belegen die oben dargelegten Ergebnisse aus der EMPEROR-Reduced Studie zu den Endpunkten der renalen Morbidität über alle Endpunktbetrachtungen hinweg statistisch signifikante Vorteile. So bietet die Behandlung mit Empagliflozin nephroprotektive Vorteile für den Patienten und trägt zu einer Risikoreduktion schwerwiegender renaler UE bei. Wie bereits oben beschrieben, bringt die frühzeitige Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz patientenrelevante Vorteile mit sich. Resultierend aus den statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich der Nephroprotektion und der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse äußert sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in einer Abschwächung bzw. Vermeidung schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen gegenüber der zVT, was eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Empagliflozin bedeutet.

Bezüglich der renalen Morbidität besteht somit gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT.

Tabelle 4-187: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – renale Morbidität

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Renale Morbidität** *Neigung der eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Baseline* Differenz [95%-KI]: 1,73 ml/min/1,73 m^2 [1,10; 2,37]; p<0,0001 *Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts* HR[a] [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,77]; p=0,0019 *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (MedDRA PT)* HR[a] [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,96]; p=0,0315 Für die Ergebnisse zu den UE-Auswertungen des *PT Akute Nierenschädigung* sowie *SMQ Akutes Nierenversagen* siehe auch Abschnitt Unerwünschte Ereignisse.
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt renale Morbidität gemäß AM-NutzenV: • ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin aufgrund einer Abschwächung bzw. Vermeidung schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen durch nephroprotektive Vorteile bzw. Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Die kontinuierliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit, die mit der chronischen Herzinsuffizienz einhergeht, äußert sich neben der Verschlechterung der Symptomatik auch in einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (McMurray et al., 2012b). Daher stellt die Verbesserung bzw. die Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patienten laut NVL ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In der EMPEROR-Reduced Studie wurden die Effekte von Empagliflozin auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand anhand entsprechender Patientenfragebögen als patientenberichtete Erhebungen („Patient Reported Outcomes“) erfasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* werden die Responderanalysen zu den Summenscores (OSS und CSS) des krankheitsspezifischen Fragebogens *KCCQ* sowie Responderanalysen zur *EQ-VAS* herangezogen.

KCCQ

Bei dem *KCCQ* handelt es sich um einen krankheitsspezifischen und im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3). Den Responderanalysen für den *KCCQ* liegt das Responsekriterium von 5 Punkten zugrunde, das einer im vorliegenden Anwendungsgebiet validierten *MCID* entspricht, die ebenfalls im Einklang mit der Bewertungspraxis vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet steht (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016d).

Die statistisch signifikanten Vorteile mit Blick auf den *KCCQ-OSS* (Details siehe Tabelle 4-188), der die Domänen Symptome, körperliche Einschränkung, Lebensqualität sowie soziale Einschränkung umfasst, belegen den therapeutischen Vorteil von Empagliflozin in dreierlei Hinsicht: Unter Empagliflozin haben weniger Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung anhand des *KCCQ-OSS* berichtet als in der Vergleichsgruppe (Empagliflozin: 21,3%; Vergleichsarm: 24,8%). Zusätzlich ergibt sich hinsichtlich der Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des *KCCQ-OSS* ein signifikanter Vorteil für Empagliflozin (Empagliflozin: 78,7%; Vergleichsarm: 75,2%). Darüber hinaus belegen die Responderanalysen des *KCCQ-OSS* eine klinisch relevante Verbesserung bei einem höheren Anteil der Patienten unter Empagliflozin im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Empagliflozin: 50,3%; Vergleichsarm: 46,8%).

Der *KCCQ-CSS*, welcher in der EMPEROR-Reduced Studie präspezifiziert wurde, umfasst die Domänen Symptome (Häufigkeit, Schwere) sowie körperliche Einschränkungen. Auch in dem *CSS* spiegeln sich die im *OSS* gezeigten Vorteile hinsichtlich der Verbesserung, der

Verschlechterung sowie der Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) wider, da auch für alle drei Auswertungen statistisch signifikante Vorteile mit Blick auf eine klinisch relevante Änderung um 5 Punkte gezeigt werden konnten (Details siehe Tabelle 4-188). Für den ergänzend dargestellten *TSS*, der die Symptom-Häufigkeit und -Schwere zusammenfasst, zeigen sich darüber hinaus numerische Vorteile, ohne statistische Signifikanz.

Die ergänzend durchgeführten Analysen unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15% der Skalenspannweite untermauern die oben diskutierten Ergebnisse der *KCCQ* Summenscores (CSS und OSS), da ein statistisch signifikant geringerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung des *KCCQ-OSS* und -*CSS* bzw. ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des *KCCQ-CSS* in der EMPEROR-Reduced Studie beobachtet wurde (Details siehe separater Anhang 4-G).

Auch die in der EMPA-TROPISM Studie durchgeführte Responderanalyse für den *KCCQ-OSS* belegt einen statistisch signifikanten Vorteil für Empagliflozin und unterstützt damit die anhand der EMPEROR-Reduced gezeigten Vorteile. Im Rahmen der SUGAR-DM-HF wurden keine entsprechenden Responderanalysen für den *KCCQ* durchgeführt.

EQ–VAS

Mithilfe der *EQ-VAS* bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 – 100. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderung des *EQ-VAS* wurden die *MCIDs* von 7 sowie 10 Punkten als Responseschwelle zugrunde gelegt. Dabei handelt es sich um bereits validierte *MCIDs*, die auch der Spruchpraxis des G-BA entsprechen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020c).

Aus den Responderanalysen basierend auf einer *Verbesserung um mindestens 7 und 10 Punkte* (Empagliflozin: 43,3% bzw. 42,4%; Vergleichsarm: 38,4% bzw. 37,6%) resultiert jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin. Die aufgrund der Ermangelung einer im vorliegenden Anwendungsgebiet „symptomatische, chronische Herzinsuffizienz“ validierten *MCID* durchgeführte Sensitivitätsanalyse, unter Verwendung einer Responseschwelle von 15% (entspricht 15 Punkten der *EQ-VAS*), bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (Details siehe Tabelle 4-188). Die hinsichtlich der Verschlechterung und der Stabilität des Gesundheitszustands durchgeführten Responderanalysen zeigen jeweils keine signifikanten Behandlungsunterschiede (siehe Tabelle 4-188).

In den beiden weiteren für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten identifizierten Studien (SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM) wurden keine Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand untersucht.

Wie in Modul 3 beschrieben, zeichnet sich das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz durch teils schwerwiegende Symptome wie Dyspnoe und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit aus, was die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. Vor diesem Hintergrund resultiert aus den statistisch signifikanten und klinisch relevanten

patientenberichteten Vorteilen von Empagliflozin gegenüber der zVT in der Dimension *Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* eine deutliche und spürbare Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung. Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine fortschreitende Erkrankung handelt, bei der die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt ist (McMurray et al., 2012b), ist die therapeutische Bedeutung der Vorteile von Empagliflozin mit Blick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als besonders hoch einzuordnen.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand besteht somit gemäß der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Empagliflozin gegenüber der zVT.

Tabelle 4-188: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand** KCCQ: *Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 0,853 [0,757; 0,962]; p=0,0096 *Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,072 [1,005; 1,144]; p=0,0349 *Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung)* des *KCCQ-OSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,048 [1,011; 1,086]; p=0,0113 *Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 0,865 [0,771; 0,971]; p=0,0135 *Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,095 [1,021; 1,175]; p=0,0112 *Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des KCCQ-CSS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,047 [1,009; 1,087]; p=0,0162 EQ-VAS: *Verschlechterung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 0,937 [0,836; 1,051]; p=0,2664 *Verbesserung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,110 [1,031; 1,194]; p=0,0054

	Stabilität (Verschlechterung um weniger als 7 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52 RR[a] [95%-KI]: 1,016 [0,981; 1,053]; p=0,3832 *Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 0,927 [0,825; 1,041]; p=0,1996 *Verbesserung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,109 [1,029; 1,195]; p=0,0067 *Stabilität (Verschlechterung um weniger als 10 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,019 [0,984; 1,055]; p=0,3001 *Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 0,914 [0,777; 1,074]; p=0,2736 *Verbesserung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,128 [1,018; 1,249]; p=0,0209 *Stabilität (Verschlechterung um weniger als 15 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52* RR[a] [95%-KI]: 1,012 [0,986; 1,039]; p=0,3546
Bewertung des Zusatznutzens	Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand zeigen einen deutlichen Vorteil des therapierelevanten Nutzens von Empagliflozin. Der Zusatznutzen in der Dimension zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand beruht auf einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mithilfe des KCCQ-OSS und -CSS) sowie einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (gemessen mithilfe der EQ-VAS). Zudem ergibt sich der Zusatznutzen in der Vermeidung einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verschlechterung bzw. Stabilität hinsichtlich KCCQ-OSS und -CSS). Insgesamt ergibt sich für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand gemäß AM-NutzenV: • ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Empagliflozin bezüglich einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes.
a: Das Relative Risiko wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Dimension *Nebenwirkungen* werden sowohl UE *jeglichen Schweregrades* als auch *schwerwiegende* UE (SUE) betrachtet. Daneben wurde in der Studie EMPEROR-Reduced auch die Intensität der UE nach einer einfachen Einteilung beurteilt. Da die Definition eines *schwerwiegenden UE* unabhängig von der eingeordneten Intensität des UE ist, werden vorliegend die *schwerwiegenden UE* insgesamt berichtet. Aus Gründen der Vollständigkeit werden UE mit *schwerer* Intensität auf Ebene der spezifischen UE im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Gesamtraten von UE

UE jeglichen Schweregrades traten in der EMPEROR-Reduced Studie bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, mit 76,2% insgesamt weniger auf als bei Patienten im Vergleichsarm, unter denen bei 78,5% der Patienten ein UE aufgetreten ist. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-105). *SUE* traten in der EMPEROR-Reduced Studie bei 41,4% der Patienten auf, die mit Empagliflozin behandelt wurden, verglichen mit 48,1% der Patienten des Vergleichsarms. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist zu Gunsten von Empagliflozin statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-105). Auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen kann für *SUE* daher ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden (siehe Tabelle 4-107). *Schwere UEs* wurden bei 24,6% der Patienten im Empagliflozin-Arm und bei 26,9% im Vergleichsarm beobachtet. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-105). *UE, die zum Therapieabbruch führten*, traten zu 17,3% unter Empagliflozin auf und zu 17,6% in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-105).

UE von besonderem Interesse, spezifische UE und UE nach SOC/PT

In der EMPEROR-Reduced Studie wurden eine Reihe von AESI sowie spezifische UE im statistischen Analyseplan präspezifiziert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Gemäß Dossiervorlage wurden darüber hinaus die UE nach SOC und PT analysiert. Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse diskutiert (Details siehe siehe Tabelle 4-110).

Wie im Abschnitt zur Morbidität dargelegt, zeigt sich die Verbesserung der Herzinsuffizienz-assoziierten Morbidität durch Empagliflozin nicht nur in der Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, sondern auch in der Reduktion kardialer UE. Für die folgenden Ereignisse (PT) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile: *Herzinsuffizienz* (UE, SUE) sowie *Herzinsuffizienz chronisch* (UE, SUE), *Vorhofflimmern (SUE) und Angina pectoris (UE).* Nachteile äußern sich in dem *PT Tachykardie ventrikulär (UE)*. Insgesamt ergeben sich bezüglich der kardialen UE statistisch signifikante Vorteile in der *SOC Herzerkrankungen* (UE, SUE).

Für Empagliflozin zeigen sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für den *PT Dyspnoe* (UE), *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (UE) sowie in dem dazugehörigen *PT Hyperurikämie* (UE), in der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (UE) und in der *SOC Leber- und Gallenerkrankungen* (SUE). Nachteile für Empagliflozin zeigen sich hinsichtlich des *PT Obstipation* (UE), des *PT Kopfschmerzen* (UE), des AESI *Genitalinfektionen* (UE) sowie hinsichtlich *vom Prüfarzt berichteter Sepsis* (UE, SUE). Konkret besteht der Nachteil bei *Sepsis nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache*. Auf Basis der diesbezüglich durchgeführten gründlichen medizinischen Beurteilung ergibt sich kein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Empagliflozin. Genitalinfektionen traten unter Empagliflozin, wie für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Hemmer bekannt, signifikant häufiger auf als unter Placebo. Hinsichtlich komplizierter Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Die Verbesserung der renalen Morbidität zeigt sich auch in der Vermeidung schwerwiegender nierenbezogener UE. So äußern sich statistisch signifikante Vorteile in den übergeordneten Konzepten SMQ *Akutes Nierenversagen* (SUE) und der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (SUE) wie auch hinsichtlich des als Einzelereignis erfassten *PT Akute Nierenschädigung* (UE, SUE).

In den beiden für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten relevanten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM wurden UE erfasst. Für die UE Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Ausnahme von den in der SUGAR-DM-HF-Studie erfassten UE, die zum Therapieabbruch führten, bei denen ein Unterschied zuungunsten von Empagliflozin beobachtet wurde. Hierbei sind jedoch nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten (5 vs. 0), sodass sich keine validen Aussagen ableiten lassen.

In der Gesamtschau ergeben sich in der Kategorie *Nebenwirkungen* eine Vielzahl erheblicher Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT. Diesen stehen lediglich wenige Nachteile gegenüber. Insgesamt leitet sich daraus in der Kategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen ab. Dies wird vor allem in der Betrachtung der Gesamtraten zu den schwerwiegenden Ereignissen deutlich, für die sich auch unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin bestätigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin zeigt sich folglich in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, was eine deutliche und spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes zur Folge hat.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen, da wie im obigen Abschnitt erläutert, die Behandlung von Empagliflozin zu einer relevanten Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen führt.

Tabelle 4-189: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE

Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie	**Unerwünschte Ereignisse** Gesamtraten: *Gesamtrate UE:* RR[a] [95%-KI]: 0,97 [0,94; 1,00]; p=0,0922 *Gesamtrate SUE:* RR[a] [95%-KI]: 0,86 [0,80; 0,93]; p<0,0001 *Gesamtrate schwere UE:* RR[a] [95%-KI]: 0,91 [0,82; 1,02]; p=0,1074 *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten:* RR[a] [95%-KI]: 0,98 [0,85; 1,13]; p=0,7956 Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT: *Herzinsuffizienz (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001 RR[a] [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001 (SUE) *Herzinsuffizienz chronisch (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,56 [0,32; 1,00]; p=0,0462 RR[a] [95%-KI]: 0,56 [0,32; 1,00]; p=0,0462 (SUE) *Vorhofflimmern (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,55 [0,33; 0,89]; p=0,0144 (SUE) *Angina pectoris (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,50 [0,28; 0,89]; p=0,0165 *Tachykardie ventrikulär (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,28]; p=0,0460 *Herzerkrankungen (MedDRA SOC)* RR[a] [95%-KI]: 0,82 [0,75; 0,90]; p<0,0001 RR[a] [95%-KI]: 0,79 [0,71; 0,87]; p<0,0001 (SUE) *Dyspnoe (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,83]; p=0,0050 *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (MedDRA SOC)* RR[a] [95%-KI]: 0,86 [0,77; 0,97]; p=0,0124 *Hyperurikämie (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; p<0,0001 *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (MedDRA SOC)* RR[a] [95%-KI]: 0,73 [0,55; 0,97]; p=0,0296

	Leber- und Gallenerkrankungen (MedDRA SOC) RR[a] [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,98]; p=0,0378 (SUE) *Obstipation (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 2,11 [1,34; 3,32]; p=0,0009 *Kopfschmerzen (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 2,19 [1,22; 3,94]; p=0,0074 *Genitalinfektionen (AESI, BIcMQ)* RR[a] [95%-KI]: 2,58 [1,33; 5,01]; p=0,0036 *Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache (AESI)* RR[a] [95%-KI]: 2,00 [1,06; 3,79]; p=0,0298 RR[a] [95%-KI]: 2,00 [1,06; 3,79]; p=0,0298 (SUE) *Akutes Nierenversagen (AESI, MedDRA SMQ)* RR[a] [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0030 (SUE) *Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (MedDRA SOC)* RR[a] [95%-KI]: 0,66 [0,49; 0,89]; p=0,0057 (SUE) *Akute Nierenschädigung (MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; p=0,0328 RR[a] [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; p=0,0328 (SUE)
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt werden unter Empagliflozin weniger SUE beobachtet als im Vergleichsarm. Gemäß AM-NutzenV ergibt sich daraus ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bedingt durch die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen durch Empagliflozin.
a: Ein RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; Med DRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittel-zulassung); RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde anhand der krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation, der Umsetzung der zVT und der Untersuchung der Studienergebnisse hinsichtlich versorgungsstruktureller Unterschiede geprüft.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.4 dargestellt, zeigt die Gegenüberstellung der krankheitsspezifischen Charakteristika der in der EMPEROR-Reduced untersuchten Patientenpopulation mit den drei identifizierten Publikationen zu Europäischen bzw. Deutschen Herzinsuffizienzregistern ESC HF Pilot, ESC-HF Long-Term Registry und EVITA-HF unter Berücksichtigung

der unterschiedlichen Studienzeiträume und der jeweils untersuchen Patientenpopulationen im Wesentlichen vergleichbare Patientencharakteristika.

Darüber hinaus werden in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 die in der Studie EMPEROR-Reduced in beiden Studienarmen verabreichten Begleittherapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome (z. B. kardiale Ödeme) zu Studienbeginn und im Studienverlauf beschrieben. Die Betrachtung der Verlaufswerte für Blutdruck, HbA1c und Cholesterin zeigt, dass die von den jeweiligen deutschen Leitlinien empfohlenen Zielwerte in beiden Studienarmen optimal erreicht wurden bzw. im Zielkorridor lagen. Die in beiden Studienarmen verabreichten medikamentösen und invasiven Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz spiegeln eine leitliniengerechte optimierte Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz in der Studie EMPEROR-Reduced wider.

Die Studie EMPEROR-Reduced wurde zu 61% in OECD-Ländern durchgeführt. In den Subgruppenanalysen ergaben sich weder für Wirksamkeitsendpunkte noch für Sicherheitsuntersuchungen einheitliche Muster hinsichtlich möglicher versorgungsstruktureller Einflüsse.

Zusammenfassend zeigt sich bezüglich der untersuchten Population, der Umsetzung der zVT wie auch der Untersuchung der Endpunktergebnisse hinsichtlich regionsbezogener oder versorgungsstruktureller Effekte, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der EMPEROR-Reduced Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zu den analysierten Populationen einzuordnen.

Fazit

In der Gesamtschau der Ergebnisse weist Empagliflozin gegenüber der zVT patientenrelevante Vorteile in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.

Alle Mortalitätsendpunkte aus der EMPEROR-Reduced Studie zeigen konsistent einen numerischen Vorteil für Empagliflozin, der nicht statistisch signifikant ist. Dieser numerische Vorteil wird durch den primären Endpunkt *Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten HHF* gestützt. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität assoziiert ist, lässt sich daraus ein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund der mit den Analysen zu den Mortalitätsendpunkten einhergehenden reduzierten Ergebnissicherheit besteht für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Bei dem primären Endpunkt handelt es sich um einen Mortalitäts-assoziierten Endpunkt, der neben der kardiovaskulären Mortalität auch die Morbidität berücksichtigt, sodass das Ausmaß des Zusatznutzes in der Kategorie *Mortalität* nicht quantifiziert werden kann.

In der Kategorie *Morbidität* zeigen sich spürbare, patientenrelevante Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT anhand der EMPEROR-Reduced Studiendaten, die belegen, dass Empagliflozin das Risiko einer Hospitalisierung signifikant um 15-30% (je nach Endpunktoperationalisierung) reduziert (siehe Tabelle 4-185). Die Vorteile äußern sich sowohl in der Reduktion von Gesamthospitalisierungen als auch in der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Gleichzeitig ergeben sich Vorteile von Empagliflozin mit Blick auf die renale Morbidität, da über alle nierenbezogenen Endpunktoperationalisierungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin deutlich sichtbar wird. Empagliflozin reduziert das Risiko für entsprechende Ereignisse signifikant um 50-34% (je nach Endpunktoperationalisierung, siehe Tabelle 4-187). Insgesamt belegen die Ergebnisse zur Morbidität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen in Form von Hospitalisierungen bzw. schwerwiegender renaler UE und nephroprotektiver Vorteile, sodass gemäß AM-NutzenV ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität vorliegt.

In der Dimension *gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* zeigen sich ebenfalls klinische Vorteile anhand der Responderanalysen basierend auf dem validierten und krankheitsspezifischen *KCCQ*-Fragebogen (siehe Tabelle 4-188). Zusätzlich werden Vorteile auch in den Responderanalysen zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mithilfe der *EQ-VAS* deutlich (siehe Tabelle 4-188). Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin besteht somit in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten, sodass auch das Ausmaß des Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV als **beträchtlich** einzustufen ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird in der EMPEROR-Reduced Studie eine statistisch signifikante Reduktion SUE durch Empagliflozin deutlich (siehe Tabelle 4-189). Dies entspricht gemäß AM-NutzenV ebenfalls einem **beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise besteht für Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen HFrEF ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz (mit reduzierter Ejektionsfraktion) um eine unheilbare und schwerwiegende Krankheit handelt (siehe dazu Modul 3), gehen die anhand der EMPEROR-Reduced Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile von Empagliflozin mit einem hohen therapeutischen Stellenwert einher. Die Ergebnisse aus der SUGAR-DM-HF Studie und der EMPA-TROPISM Studie führen zu keiner abweichenden Aussage des Zusatznutzens im Vergleich zu den Ergebnissen basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie.

Somit liegt gemäß AM-NutzenV für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Tabelle 4-124: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Empagliflozin im Vergleich zur zVT

Vorteile	Nachteile

Hospitalisierungen:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kardiovaskulärer Tod oder HHF:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Renale Morbidität:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ und EQ-VAS:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT:
• Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SOC, SUE)
  ○ Akutes Nierenversagen (SMQ, SUE)
  ○ Akute Nierenschädigung (PT, UE & SUE)
• Herzerkrankungen (SOC, UE & SUE)
  ○ Herzinsuffizienz (PT, UE & SUE)
  ○ Herzinsuffizienz chronisch (PT, UE & SUE)
  ○ Vorhofflimmern (PT, SUE)
  ○ Angina pectoris (PT, UE)
• Dyspnoe (PT, UE)
• Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UE)
  ○ Hyperurikämie (PT, UE)
• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UE)
• Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE)
	Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT:
	• Genitalinfektionen (BIcMQ, UE)
	• Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache (UE, SUE)
	• Tachykardie ventrikulär (PT, UE)
	• Obstipation (PT, UE)
	• Kopfschmerzen (PT, UE)

Gesamtaussage: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
BIcMQ: BI-customised MedDRA query; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

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 4-190: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin (Jardiance®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet	Beträchtlicher Zusatznutzen

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[22], Molenberghs 2010[23]). 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[24]) 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[25]) 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:

[22] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[23] 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.
[24] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[25] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– 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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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] Agostoni, P., Emdin, M., Corra, U., et al. 2008. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J,* 29(19)**,** 2367-72.
[2] Amato, L., Paolisso, G., Cacciatore, F., et al. 1997. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab,* 23(3)**,** 213-8.
[3] American Diabetes Association 2021. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care,* 44(Suppl 1)**,** S15-S33.
[4] Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., et al. 2021. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation,* 143(4)**,** 337-349.
[5] Badimon, J. J. 2017. EMPA-TROPISM Trial: Are the "cardiac benefits" of Empagliflozin independent of its hypoglycemic activity? Protocol.
[6] Badimon, J. J. 2020. EMPA-TROPISM Trial: Are the ”cardiac benefits” of Empagliflozin independent of its hypoglycemic activity? Final Report.
[7] Badimon, J. J. 2021. Effect of Empagliflozin in HF biomarkers. Amendment to the EMPATROPISM clinical trial. Final REPORT.
[8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Clinical Trial Protocol. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). Version: 4.0. 20 Nov 2019.
[9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Clinical Trial Report. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of

once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). Date of report: 15 September 2020.

[10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020b. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.121. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). Revised. 19 JUNE 2020.

[11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020c. Clinical Event Committee (CEC) Charter. Version 3.0. (Stand: 7. April 2020).

[12] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.

[13] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 3. Auflage. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2020-06.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[14] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[15] Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. 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: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Aufgerufen am 09.06.2021].

[16] Butler, J., Anker, S. D., Filippatos, G., et al. 2021. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J,* 42(13)**,** 1203-1212.

[17] Chioncel, O., Ambrosy, A. P., Filipescu, D., et al. 2015. Patterns of intensive care unit admissions in patients hospitalized for heart failure: insights from the RO-AHFS registry. *J Cardiovasc Med (Hagerstown),* 16(5)**,** 331-40.

[18] Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., et al. 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail,* 19(12)**,** 1574-1585.

[19] Clark, D. M., Plumb, V. J., Epstein, A. E., et al. 1997. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol,* 30(4)**,** 1039-45.

[20] Clinicaltrials.gov. 2020. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects (SUGAR-DM-HF). NCT03485092. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485092 [Aufgerufen am 17.05.2021].

[21] Clinicaltrials.gov. 2021a. Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity? (ATRU-4). (EMPA-TROPISM). Study details. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485222 [Aufgerufen am 17.05.2021].

[22] Clinicaltrials.gov. 2021b. Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity? (ATRU-4). (EMPA-TROPISM). Study results. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03485222 [Aufgerufen am 17.05.2021].

[23] Clinicaltrials.gov. 2021c. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). NCT03057977. Study results. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03057977 [Aufgerufen am 17.05.2021].

[24] Clinicaltrials.gov. 2021d. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). NCT03057977. Study details. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977 [Aufgerufen am 17.05.2021].

[25] Cowie, M., Anker, S., Cleland, J. G. F., et al. 2014. Improving care for patients with acute heart failure. Before, during and after hospitalization. Verfügbar: https://www.oxfordhealthpolicyforum.org/download?cid=16&fid=22&id=66 [Aufgerufen am 26.03.2021].

[26] Ctri. 2017. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009371 [Aufgerufen am 17.05.21].

[27] Curtis, J. P., Sokol, S. I., Wang, Y., et al. 2003. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 42(4)**,** 736-42.

[28] Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., et al. 2014. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J,* 35(7)**,** 455-69.

[29] Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. & Schootman, M. 2008. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther,* 88(11)**,** 1254-64.

[30] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruckliga e.V. 2019. ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie. Version 2018. Verfügbar: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[31] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2020. ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Version 2019. Verfügbar: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf [Aufgerufen am 27.03.2021].

[32] Deutsche Herzstiftung e.V. 2020. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Verfügbar: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[33] EU Clinical Trials Register. 2020a. StUdies of empaGliflozin and its cArdiovascular, Renal and metabolic effects in patients with Diabetes Mellitus (or prediabetes) and Heart Failure (SUGAR-DM-HF). Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003719-37/GB [Aufgerufen am 16.05.2021].

[34] EU Clinical Trials Register. 2020b. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). 2016-

002280-34. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002280-34/DE [Aufgerufen am 27.03.2021].

[35] Euctr. 2016. EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure EMPEROR-Reduced. Verfügbar: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002280-34-DE [Aufgerufen am 17.05.2021].

[36] EUCTR. 2018a. Studying effects of medication (empagliflozin) in diabetes and heart failure. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003719-37-GB [Aufgerufen am 17.05.2021].

[37] Euctr. 2018b. EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure EMPEROR-Reduced. Verfügbar: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002280-34-BE [Aufgerufen am 17.05.21].

[38] European Medicines Agency. 1994. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994. CPMP/ICH/379/95 Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [Aufgerufen am 27.03.2021].

[39] European Medicines Agency. 2016. Guideline on multiplicity issues in clinical trials. Draft. 15 December 2016. EMA/CHMP/44762/2017. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf [Aufgerufen am 26.03.2021].

[40] European Medicines Agency. 2017. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 20 July 2017. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf [Aufgerufen am 26.03.2021].

[41] Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., et al. 2005. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualitat bei chronischer Herzinsuffizienz - Psychometrische Prufung der deutschen Version. *Psychother Psychosom Med Psychol,* 55(3-4)**,** 200-8.

[42] Ferreira, J. P., Zannad, F., Pocock, S. J., et al. 2021. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol,* 77(11)**,** 1397-1407.

[43] Filippatos, G., Farmakis, D. & Parissis, J. 2014. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J,* 35(7)**,** 416-8.

[44] Flynn, K. E., Lin, L., Moe, G. W., et al. 2012. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am Heart J,* 163(1)**,** 88-94 e3.

[45] Food and Drug Administration. 2017a. Medical Device Development Tool (MDDT) Qualification Decision Summary for Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Verfügbar: https://www.fda.gov/media/108301/download [Aufgerufen am 26.03.2021].

[46] Food and Drug Administration. 2017b. Multiple Endpoints in Clinical Trials. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. Verfügbar: https://www.fda.gov/media/102657/download [Aufgerufen am 26.03.2021].

[47] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

[48] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Vom 1. September 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2020].

[49] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet). Vom 15. September 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2703/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2020].

[50] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubutril_Valsartan_D-207_TrG.pdf [Aufgerufen am 30.11.2020].

[51] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016e. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf [Aufgerufen am 30.11.2020].

[52] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). Vom 19. Dezember 2019. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf [Aufgerufen am 26.03.2021].

[53] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie). Vom 02. April 2020. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6476/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_TrG.pdf [Aufgerufen am 18.05.2021].

[54] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). Vom 20. August 2020. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf [Aufgerufen am 14.04.2021].

[55] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Vom 20. August 2020. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf [Aufgerufen am 14.04.2021].

[56] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020d. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

[57] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Aufgerufen am 25.05.2021].

[58] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021b. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V. (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 24.02.2021 B2) in Kraft getreten am 25. Februar 2021 zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.01.2021 B4) in Kraft getreten am 1. Januar 2021. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[59] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021c. 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: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf [Aufgerufen am 10.06.2021].

[60] Grams, M. E., Sang, Y., Ballew, S. H., et al. 2019. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol,* 30(9)**,** 1746-1755.

[61] Green, C. P., Porter, C. B., Bresnahan, D. R., et al. 2000. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 35(5)**,** 1245-55.

[62] Greene, S. J., Butler, J., Albert, N. M., et al. 2018. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol,* 72(4)**,** 351-366.

[63] Guglin, M., Lynch, K. & Krischer, J. 2014. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. *Cardiology,* 129(2)**,** 84-92.

[64] Harjola, V. P., Follath, F., Nieminen, M. S., et al. 2010. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail,* 12(3)**,** 239-48.

[65] Heerspink, H. J. L., Tighiouart, H., Sang, Y., et al. 2014. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis,* 64(6)**,** 860-6.

[66] Heywood, J. T., Fonarow, G. C., Costanzo, M. R., et al. 2007. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail,* 13(6)**,** 422-30.

[67] Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., et al. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One,* 11(7)**,** e0158765.

[68] Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., et al. 2006. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation,* 113(5)**,** 671-8.

[69] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., et al. 2021. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J,* 42(5)**,** 373-498.

[70] Huusko, J., Tuominen, S., Studer, R., et al. 2020. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. *ESC Heart Fail,* 7(5)**,** 2406-2417.

[71] ICTRP WHO. 2020a. StUdies of empaGliflozin and its cArdiovascular, Renal and metabolic effects in patients with Diabetes Mellitus (or prediabetes) and Heart Failure (SUGAR-DM-HF) - SUGAR-DM-HF. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003719-37-GB [Aufgerufen am 16.05.2021].

[72] ICTRP WHO. 2020b. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects SUGAR-DM-HF. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485092 [Aufgerufen am 16.05.2021].

[73] ICTRP WHO. 2020c. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). NCT03057977. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057977 [Aufgerufen am 16.05.2021].

[74] ICTRP WHO. 2021. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure. Verfügbar: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009371 [Aufgerufen am 16.05.2021].

[75] Inker, L. A., Heerspink, H. J. L., Tighiouart, H., et al. 2019. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol,* 30(9)**,** 1735-1745.

[76] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/a15-60_sacubitril-valsartan_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

[77] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020a. Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf [Aufgerufen am 07.04.2021].

[78] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020b. Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3499/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid_D-511.pdf [Aufgerufen am 15.05.2021].

[79] Jackson, G., Gibbs, C. R., Davies, M. K., et al. 2000. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ,* 320(7228)**,** 167-170.

[80] Jacob, L., Tanislav, C. & Kostev, K. 2020. Long-term risk of stroke and its predictors in transient ischaemic attack patients in Germany. *Eur J Neurol,* 27(4)**,** 723-728.

[81] Juenger, J., Schellberg, D., Kraemer, S., et al. 2002. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart,* 87(3)**,** 235-41.

[82] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group (KDIGO) 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int,* 98(4S)**,** S1-S115.

[83] Kosiborod, M., Soto, G. E., Jones, P. G., et al. 2007. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation,* 115(15)**,** 1975-81.

[84] Lahoz, R., Fagan, A., McSharry, M., et al. 2020. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail,* 7(4)**,** 1688-1699.

[85] Lee, D. S., Austin, P. C., Stukel, T. A., et al. 2009. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *Am J Med,* 122(2)**,** 162-169 e1.

[86] Lee, M. M. Y., Brooksbank, K. J. M., Wetherall, K., et al. 2021a. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). Supplemental material. *Circulation,* 143(6)**,** 516-525.

[87] Lee, M. M. Y., Brooksbank, K. J. M., Wetherall, K., et al. 2021b. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation,* 143(6)**,** 516-525.

[88] Levey, A. S., Gansevoort, R. T., Coresh, J., et al. 2020. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis,* 75(1)**,** 84-104.

[89] Lofman, I., Szummer, K., Dahlstrom, U., et al. 2017. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail,* 19(12)**,** 1606-1614.

[90] Löfman, I., Szummer, K., Hagerman, I., et al. 2016. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart,* 3(1)**,** e000324.

[91] MacDonald, M. R., Petrie, M. C., Varyani, F., et al. 2008. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J,* 29(11)**,** 1377-85.

[92] Maggioni, A. P., Anker, S. D., Dahlstrom, U., et al. 2013a. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of

Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail,* 15(10)**,** 1173-84.

[93] Maggioni, A. P., Anker, S. D., Dahlstrom, U., et al. 2013b. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Supplementary Material. *Eur J Heart Fail,* 15(10)**,** 1173-84.

[94] Maggioni, A. P., Dahlstrom, U., Filippatos, G., et al. 2013c. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail,* 15(7)**,** 808-17.

[95] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. 2012a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J,* 33(14)**,** 1787-847.

[96] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. 2012b. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail,* 14(8)**,** 803-69.

[97] McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med,* 381(21)**,** 1995-2008.

[98] Mosterd, A. & Hoes, A. W. 2007. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart,* 93(9)**,** 1137-46.

[99] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation,* 133(4)**,** e38-e360.

[100] Mullens, W., Damman, K., Testani, J. M., et al. 2020. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail,* 22(4)**,** 584-603.

[101] NHS Greater Glasgow & Clyde & University of Glasgow 2020. Studies of empagliflozin and its cardiovascular, renal and metabolic effects in patients with diabetes mellitus (or prediabetes) and heart failure (SUGAR-DM-HF). Protocol. Version 5.0.

[102] Nichols, G. A., Reynolds, K., Kimes, T. M., et al. 2015. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol,* 116(7)**,** 1088-92.

[103] Nieminen, M. S., Brutsaert, D., Dickstein, K., et al. 2006. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J,* 27(22)**,** 2725-36.

[104] Packer, M., Butler, J., Filippatos, G. S., et al. 2019. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail,* 21(10)**,** 1270-1278.

[105] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med,* 383(15)**,** 1413-1424.

[106] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2021a. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation,* 143(4)**,** 326-336.

[107] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2021b. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J,* 42(6)**,** 671-680.

[108] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2021c. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol,* 77(11)**,** 1381-1392.

[109] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J,* 37(27)**,** 2129-2200.

[110] Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., et al. 1998. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol,* 32(1)**,** 197-204.

[111] Rickenbacher, P., Pfisterer, M., Burkard, T., et al. 2012. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail,* 14(11)**,** 1218-29.

[112] Rogers, J. K., Yaroshinsky, A., Pocock, S. J., et al. 2016. Analysis of recurrent events with an associated informative dropout time: Application of the joint frailty model. *Stat Med,* 35(13)**,** 2195-205.

[113] Sander, D. & Conrad, B. 2006. Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall. *Deutsches Ärzteblatt,* 103(30)**,** A 2041-6.

[114] Santos-Gallego, C. G., Garcia-Ropero, A., Mancini, D., et al. 2019. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity? *Cardiovasc Drugs Ther,* 33(1)**,** 87-95.

[115] Santos-Gallego, C. G., Requena-Ibanez, J. A., Vargas, A., et al. 2020a. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Left Atrial Dilatation in Non-Diabetic Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the EMPATROPISM Trial. *Circulation Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA,* 142(SUPPL 3).

[116] Santos-Gallego, C. G., Requena-Ibanez, J. A., Vargas, A. P., et al. 2020b. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Interstitial Myocardial Fibrosis and Aortic Stiffness in Non-Diabetic Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the EMPATROPISM Trial. *Circulation Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA,* 142(SUPPL 3).

[117] Santos-Gallego, C. G., Vargas-Delgado, A. P., Requena-Ibanez, J. A., et al. 2021a. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol,* 77(3)**,** 243-255.

[118] Santos-Gallego, C. G., Vargas-Delgado, A. P., Requena-Ibanez, J. A., et al. 2021b. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Supplemental Tables 1 and 2. *J Am Coll Cardiol,* 77(3)**,** 243-255.

[119] Schefold, J. C., Filippatos, G., Hasenfuss, G., et al. 2016. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol,* 12(10)**,** 610-23.
[120] Smith, D. H., Thorp, M. L., Gurwitz, J. H., et al. 2013. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes,* 6(3)**,** 333-42.
[121] Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., et al. 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation,* 116(13)**,** 1482-7.
[122] Spertus, J., Peterson, E., Conard, M. W., et al. 2005. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J,* 150(4)**,** 707-15.
[123] Spertus, J. A., Jones, P. G., Kim, J., et al. 2008. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. *Qual Life Res,* 17(2)**,** 291-8.
[124] Spertus, J. A., Jones, P. G., Sandhu, A. T., et al. 2020. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol,* 76(20)**,** 2379-2390.
[125] Varela-Roman, A., Grigorian Shamagian, L., Barge Caballero, E., et al. 2005. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Fail,* 7(5)**,** 859-64.
[126] von Scheidt, W., Zugck, C., Pauschinger, M., et al. 2014. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIdence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol,* 103(12)**,** 1006-14.
[127] Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., et al. 2003. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation,* 107(23)**,** 2920-5.
[128] World Health Organization. 2021. Body mass index - BMI. Verfügbar: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi [Aufgerufen am 15.05.2021].
[129] Zannad, F., Garcia, A. A., Anker, S. D., et al. 2013. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail,* 15(10)**,** 1082-94.
[130] Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., et al. 2020a. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet,* 396(10254)**,** 819-829.
[131] Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., et al. 2020b. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: insights from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

[26] 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

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
Datum der Suche	17.05.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 OR 864070-44-0 [tiab]	1.701
2	"empagliflozin" [Supplementary Concept]	803
3	#1 OR #2	1.701
4	heart OR cardiac [tiab]	1.796.825
5	failure OR insufficiency [tiab]	1.051.160
6	"Heart Failure"[Mesh]	127.326
7	#4 AND #5	308.055
8	#6 OR #7	309.023
9	randomized controlled trial [pt]	531.864
10	controlled clinical trial [pt]	621.156
11	randomized [tiab]	564.639
12	placebo [tiab]	224.054
13	clinical trials as topic [mesh: noexp]	357.031
14	randomly [tiab]	357.971
15	trial [ti]	239.661
16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1.454.986
17	animals [mh] NOT humans [mh]	4.829.176
18	#16 NOT #17	1.345.930
19	#3 AND #8 AND #18	223

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	17.05.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 May 14
Suchfilter	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.

#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0).ti,ab.	2.706
2	exp empagliflozin/	4.464
3	OR/1-2	4.658
4	(heart or cardiac).ti,ab.	1.701.029
5	(failure or insufficiency).ti,ab.	1.162.834
6	and/4-5	382.964
7	exp heart failure/	532.536
8	or/6-7	642.439
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.920.565
10	3 and 8 and 9	654

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	17.05.2021
Zeitsegment	n. a.
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ gefunden

#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance or empagliflozin or BI10773 or "BI 10773" or "BI-10773" or "864070-44-0"):ti,ab	1.071
2	(heart or cardiac):ti,ab	138.911
3	(failure or insufficiency):ti,ab	84.675
4	#2 and #3	33.333
5	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9.675
6	#4 or #5	34.263
7	#1 and #6	290

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.05.2021
Suchstrategie	**Advanced Search** **Recruitment:** All Studies **Study Results:** All Studies **Study Type:** All Studies
	Conditions: heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure **Other Terms:** jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 or 864070-44-0 [Other Terms]
Treffer	**27**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net
Datum der Suche	17.05.2021
Suche 1	
Suchstrategie 1	Basic Search: heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure
Treffer Suchstrategie 1	8.364 Einträge für 7.224 Studien
Suche 2	
Suchstrategie 2	Basic Search jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 or 864070-44-0
Treffer Suchstrategie 2	604 Einträge für 382 Studien
Abgleich der Suchen 1 und 2[a]	
Treffer nach Abgleich der Suchen 1 und 2[a]	44
[a] Da im Register ICTRP WHO verschachtelte/komplexe Suchstrategien Fehlermeldungen produzieren können, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (1) und (2) anhand der eindeutigen „Main ID“ durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (1) und (2) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(1) AND (2)“	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.05.2021
Suchstrategie	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 or 864070-44-0) AND (heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure)
Treffer	**17**

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.

Hinweis: Die nicht funktionierenden Links der in der bibliografischen Literaturrecherche gefundenen Treffer des Registers ICTRP WHO wurden umbenannt („http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=“ → „http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=“).

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
1	Anonym Correction to: Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021. Vol 143 (4). e30.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Anker et al. Design and rationale of the EMPEROR trials of, empagliflozin 10 mg once daily, in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced) or preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). Diabetologie und Stoffwechsel. 2019. Vol 14 (Supplement 1). S66.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Anker et al. Design and rationale of the EMPEROR trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure with reduced or preserved ejectio fraction. Diabetologia. 2018. Vol 61 (Supplement 1). S324.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Anker et al. Design and rationale of the emperor trials of empagliflozin 10mg once daily in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-reduced) or preserved ejection fraction (EMPEROR-preserved). Diabetic Medicine. 2019. Vol 36 (Supplement 1). 47.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
5	Butler et al. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. European Journal of Heart Failure. 2020. Vol 22 (11). 1991-1993.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
6	Euctr Effect of Empagliflozin and Semaglutide on the Cardiovascular system and Kidneys in patients with type 2 diabetes â€“ A randomized Trial. http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000781-38-DK. 2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
7	Euctr EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empagliflozin). http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002971-24-GB. 2018.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
8	Euctr GLYcemic Control with EMpagliflozin vs standard of care in patients with type 2 dIAbetes and Heart failure: effects on cardiac remodeling and neurohormonal activation. http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000832-82-IT. 2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
9	Faiez Zannad et al. Design and rationale of the EMPagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure (EMPEROR-Reduced). European Journal of Heart Failure. 2018. Vol 20 (Supplement 1). 441.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
10	Ferrari et al. Heart failure snapshot of the year. Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2017. Vol 22 (1). 7-12.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
11	Garg et al. Does empagliflozin modulate the autonomic system among patients with type 2 diabetes and coronary artery disease? Insights from the Holter sub-study of the EMPA-Heart CardioLink-6 Randomised Trial. European Heart Journal. 2019. Vol 40 (Supplement 1). 2351.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
12	Groenewegen et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and acute heart failure. European Journal of Heart Failure. 2020. Vol 22 (4). 723-725.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
13	Jprn Clinical response of recurrence risk and the SGLT2 inhibitor of the ischemic heart disease. http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023103. 2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	Jprn Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Cardiovascular High Risk Diabetes Mellitus: multi-Center Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial. http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024502. 2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Karagiannis et al. Cardiovascular risk with DPP-4 inhibitors: latest evidence and clinical implications. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2015. Vol 7 (2). 36-38.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
16	Liang et al. Empagliflozin improves cardiac function in heart failure with reduced ejection fraction independent of loading conditions. Cardiovascular Diabetology. 2020. Vol 19 (1) (no pagination) (29). .	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
17	Mankin Update in Hypertension Therapy. Medical Clinics of North America. 2016. Vol 100 (4). 665-693.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
18	Mason et al. The effect of empagliflozin on myocardial extracellular matrix expansion in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA. 2019. Vol 140 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
19	Mazer et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA. 2019. Vol 140 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
20	McMurray EMPEROR-Reduced: confirming sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an essential treatment for patients with heart	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	failure with reduced ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2020. Vol 22 (11). 1987-1990.	
21	Natali et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: Rationale and design of the EMPA-HEART trial. Cardiovascular Diabetology. 2017. Vol 16 (1) (no pagination) (130).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	Nct Double Blind Placebo Study of JARDIANCE® (Empagliflozin) in Prehypertensives Type II Diabetics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01001962. 2009.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	Nct Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998970. 2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	Nct Empagliflozin and Cardiac Remodelling in People Without Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04461041. 2020.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
25	Nct Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04583813. 2020.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
26	Packer Effect Of Empagliflozin On Major Heart Failure Outcomes, Renal Function And Quality Of Life In Patients With Heart Failure With A Reduced Ejection Fraction, With And Without Sacubitril/valsartan. Journal of Cardiac Failure. 2020. Vol 26 (12). 1109.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
27	Peters et al. Unraveling the association of heart failure from drug and disease: Insights from recent cardiovascular trials in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2016. Vol 30 (2). 189-91.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
28	Piepoli Late breaking trials in clinical science: Highlights from the heart failure meeting, Paris 2017. Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2017. Vol 22 (1). 17-19.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
29	Rocha et al. Empagliflozin Targeting the Real-World Heart Failure Population. Journal of cardiac failure. 2019. Vol 25 (3). 218-219.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
30	Shimizu et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovascular diabetology. 2020. Vol 19 (1). 148.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	Spinar et al. Emperor reduced - cardiac and renal targets with empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. [Czech]. Kardiologicka Revue. 2020. Vol 22 (3). 118-122.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
32	Spinar et al. EMPEROR-Reduced trial: empagliflozin in patients with heart failure and low ejection fraction. Intervencni a akutni kardiologie. 2020. Vol 19 (4). 238-241.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
33	Špinar et al. EMPEROR reduced - empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Vnitrni lekarstvi. 2021. Vol 67 (1). 43-47.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
34	Tanaka et al. Effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Results from	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	the multicenter, randomized, placebo- controlled, double-blind EMBLEM trial. Diabetes Care. 2019. Vol 42 (10). E159-E161.	
35	Tanaka et al. Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. Cardiovascular diabetology. 2017. Vol 16 (1). 48.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	Tomasoni et al. [Empagliflozin and heart failure: the EMPEROR-Reduced trial]. G Ital Cardiol (Rome). 2021. Vol 22 (1). 27-29.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
37	Velazquez et al. Limitations of Natriuretic Peptide Levels in Establishing SGLT-2 Inhibitors for Heart Failure Care. Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol 76 (18). 2086-2088.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
38	Verma et al. Empa-heart cardiolink-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. Circulation. 2018. Vol 138 (25). e762-.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	Wanner Empaglifl ozin, cardiovascular complications, and mortality in patients with type 2 DM. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2016. Vol 45 (7). 288.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	Williams et al. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. Diabetes Therapy. 2020. Vol 11 (9). 1925-1934.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
41	Zannad Emperor-reduced: Empagliflozin and outcomes in heart failure and CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2020. Vol 31. B1.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
01	clinicaltrials.gov. A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure. NCT04157751 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157751. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT04049045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049045. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms. NCT03448419 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448419. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms.. NCT03448406 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448406. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Analysing the Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure. NCT03128528 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128528. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure. NCT03030222 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030222. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin. NCT03332212	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	[Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332212. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
08	clinicaltrials.gov. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). NCT03057951 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057951. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT03200860 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200860. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. NCT03198585 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198585. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554200. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Dose Finding Study to Assess the Effect of LIK066 Compared to Placebo or Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. NCT03152552 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152552. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027960. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226457. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753087. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients. NCT03271879 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271879. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction. NCT03087773 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087773. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. NCT04583813 [Internet]. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583813. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
19	clinicaltrials.gov. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535960. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). NCT04509674 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509674. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition in Diabetes and Heart Failure. NCT02862067 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862067. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Polypill Strategy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. NCT04633005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633005. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A7, Publikationstyp trifft zu
23	clinicaltrials.gov. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Cardiovascular Events. NCT03939624 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
25	ICTRP WHO. Comparative study of effect of Remogliflozin and Empagliflozin on parameters of heart failure.. CTRI/2020/11/029176 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029176. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	ICTRP WHO. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). NCT04509674 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509674. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	ICTRP WHO. Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. NCT04583813 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583813. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
28	ICTRP WHO. Role of Empagliflozin in Patients with Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes Mellitus. JPRN-UMIN000040347	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	[Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040347. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
29	ICTRP WHO. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535960. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
30	ICTRP WHO. A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure. NCT04157751 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157751. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
31	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT04049045 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049045. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
32	ICTRP WHO. GLYcemic Control with EMpagliflozin vs standard of care in patients with type 2 dIAbetes and Heart failure: effects on cardiac remodeling and neurohormonal activation. EUCTR2018-000832-82-IT [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000832-82-IT. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
33	ICTRP WHO. ?Effect of Empagliflozin in ?heart failure preserved ejection fraction. IRCT20190122042450N2 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190122042450N2. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	ICTRP WHO. Effect of empagliflozin for HFpEF with Type2 DM. JPRN-jRCTs071180091 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180091. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	ICTRP WHO. Effects of empagliflozin on urine output and renal function in patients with acute heart failure. EUCTR2018-003692-35-DE [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003692-35-DE. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753087. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	ICTRP WHO. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554200. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
38	ICTRP WHO. The RECEDE-CHF Trial. EUCTR2016-003968-39-GB [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003968-39-GB. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	ICTRP WHO. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492580. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	ICTRP WHO. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms.. NCT03448406 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448406. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
41	ICTRP WHO. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms. NCT03448419 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448419. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
42	ICTRP WHO. This study tests empagliflozin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The study looks at how far patients can walk in 6 minutes and at their heart failure symptoms. EUCTR2017-004072-59-PT [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004072-59-PT. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
43	ICTRP WHO. A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin. NCT03332212 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332212. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
44	ICTRP WHO. Empagliflozin trial in patients with chronic heart failure. CTRI/2017/09/009734 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009734. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	ICTRP WHO. Empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients. NCT03271879 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271879. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
46	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226457. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
47	ICTRP WHO. Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT03200860 [Internet]. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200860. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
48	ICTRP WHO. A clinical study for cardioprotective effect of empagliflozin in T2DM patients with heart failure and exploring associated factors. JPRN-UMIN000027604 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027604. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
49	ICTRP WHO. The effect of empagliflozin on diuresis and neurohumoral factors in the patients with decompensated heart failure and diabetes mellitus: pilot study. JPRN-UMIN000027431 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027431. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
50	ICTRP WHO. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-NL [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003084-19-NL. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	ICTRP WHO. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: A randomized clinical trial (Empire HF). EUCTR2017-001341-27-DK [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001341-27-DK. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
52	ICTRP WHO. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-AT [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003084-19-AT. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	ICTRP WHO. Analysing the Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure. NCT03128528 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128528. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
54	ICTRP WHO. Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction. NCT03087773 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087773. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	ICTRP WHO. SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Decompensated Heart Failure: SLIM-AHF Study. JPRN-UMIN000026315 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026315. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	ICTRP WHO. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). NCT03057951 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057951. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
57	ICTRP WHO. Impact of Empagliflozin on heart in patients with myocardial infarction. EUCTR2016-004591-22-AT [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004591-22-AT. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	ICTRP WHO. Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure. NCT03030222 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030222. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
59	ICTRP WHO. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027960. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
60	ICTRP WHO. EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure EMPEROR-Preserved. EUCTR2016-002278-11-DE [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002278-11-DE. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. Cardiac Magnetic Resonance (MR) changes with empagliflozin treatment in people with type 2 diabetes: a pilot study. ACTRN12616001535460 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001535460. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. DRKS00009894 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009894. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
63	ICTRP WHO. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. EUCTR2016-000214-30-DE [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000214-30-DE. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. SOdium-glucose CO-transporter inhibition in patients with Type 2 Diabetes and Ischemic Heart Failure. EUCTR2015-005715-32-SE [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005715-32-SE. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
65	EU Clinical Trials Register. A randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic cardiac magnetic resonance study to investigate the effects of empagliflozin treatment on cardiac physiology and metabolism in patients w.... 2017-000376-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000376-28. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
66	EU Clinical Trials Register. A multicentre, randomised, double-blind, 90-day superiority trial to evaluate the effect on clinical benefit, safety and tolerability of once daily oral EMPagliflozin 10 mg compared to placebo, ini.... 2019-002946-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2019-002946-19. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
67	EU Clinical Trials Register. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in .... 2009-016178-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
68	EU Clinical Trials Register. A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group dose-finding study to assess the effect of 3 doses of LIK066 compared to placebo or empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with .... 2016-003084-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003084-19. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
69	EU Clinical Trials Register. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. 2016-000214-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000214-30. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	EU Clinical Trials Register. Effects of empagliflozin on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure. 2018-003692-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003692-35. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
71	EU Clinical Trials Register. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: A randomized clinical trial (Empire HF). 2017-001341-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001341-27. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
72	EU Clinical Trials Register. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In pa.... 2017-004072-59 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004072-59. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	EU Clinical Trials Register. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In pa.... 2017-004073-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004073-14. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
74	EU Clinical Trials Register. Impact of EMpagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction (EMMY-Trial) â€“ a phase III Study. 2016-004591-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	search/search?query=eudract_number:2016-004591-22. Aufgerufen am: 17.05.2021.	
75	EU Clinical Trials Register. Effect of Empagliflozin and Semaglutide on Cardio-Renal Target Organ Damage in patients with type 2 diabetes â€“ A randomized Trial. 2019-000781-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000781-38. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
76	EU Clinical Trials Register. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Frac.... 2016-002278-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002278-11. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	EU Clinical Trials Register. A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. 2017-002971-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002971-24. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
78	EU Clinical Trials Register. Effects of SGLT-2 Inhibitor on Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in Type 2 DM Patients at high cardiovascular risk: The SIMPle Randomized Clinical Trial. 2016-003743-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003743-10. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
79	EU Clinical Trials Register. Effect of Metformin and Empagliflozin in insulin resistant patients with heart failure with reduced ejection fraction. 2017-004149-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004149-26. Aufgerufen am: 17.05.2021.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

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.

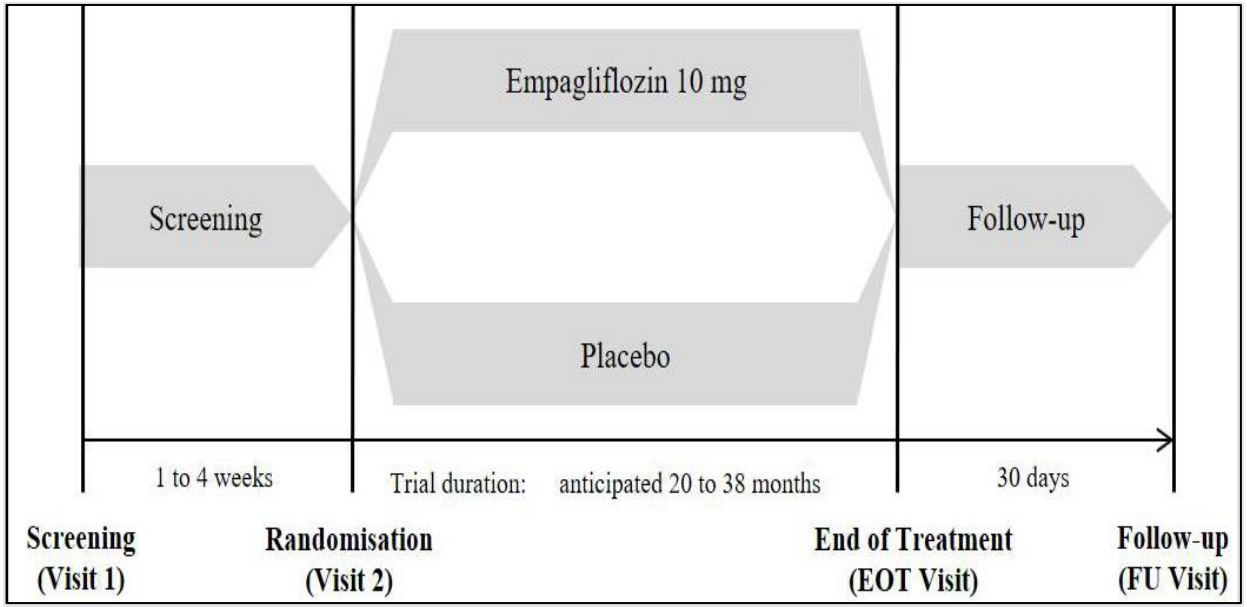
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-191 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 4-191 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Reduced

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Fragestellung** Das Ziel der ereignisgesteuerten Studie EMPEROR-Reduced war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer leitlinienkonformen Standardtherapie bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF ≤40%). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten kardiovaskulären Tod oder zur ersten adjudizierten HHF (konfirmatorischer Endpunkt). Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren adjudizierte HHF (erstmalig und wiederholt) und Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ Änderung zu Baseline. Alle genannten Endpunkte waren Teil der hierarchischen Teststrategie (siehe Item 12a).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie EMPEROR-Reduced im Parallelgruppendesign verglich die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF. Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme unterzeichnet haben und zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ca. ein bis vier Wochen später im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Empagliflozin + SoC und Placebo + SoC randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Design der Studie EMPEROR-Reduced:  Alle randomisierten Patienten wurden stratifiziert nach: • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunktes in der Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale Protokolländerungen sowie sieben lokale Änderungen (in den Ländern Tschechische Republik, Frankreich [zwei Änderungen], Japan [drei Änderungen] und Vereinigtes Königreich). Die wesentlichen Änderungen der globalen Protokolländerungen sind nachfolgend zusammengefasst. Zu den detaillierten Änderungen der globalen und lokalen Änderungen sei auf das Studienprotokoll Appendix 16.1.1.2 verwiesen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Globale Protokolländerung 1, 23.11.2017 (Genehmigung des IEC/IRB erforderlich) • Verlängerung der Screening-Phase um sieben Tage. Es wurde klargestellt, dass die Durchführung des Screenings über mehrere Tage durchgeführt werden kann. • Zusätzliches Kriterium für NT-proBNP für Patienten mit dokumentierter HHF im Einschlusskriterium. • Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren und CRT innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Visite ein ICD oder CRT innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Visite einzusetzen (und die Intention einer Implantation dieser) wurden in Ausschlusskriterium 29 aufgenommen. • Der explorative sekundäre Endpunkt „erstes Auftreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥40%“ wurde näher spezifiziert. • Durchführung eines EKG bei Screening und nicht bei der Visite zu Baseline. • Für die Laboruntersuchungen beim Screening wurde ein Hämatologie-Panel hinzugefügt und die Harnanalyse gestrichen. • Ein nationales Koordinationskomitee wurde eingerichtet, um über die Studie zu beraten. Eine entsprechende Beschreibung wurde ins Protokoll aufgenommen. • Die Keton-Monitoring Strategie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) wurde ergänzt. • Der Leitfaden für Studienzentren hinsichtlich des Genehmigungsverfahrens für Patienten mit T1DM wurde ergänzt. Globale Protokolländerung 2, 18.07.2018 (Genehmigung des IEC/IRB nicht erforderlich) In dieser Protokolländerung kam es zu keinen wesentlichen Änderungen. Diese umfasst lediglich logistische und administrative Aspekte und erforderte nicht die Genehmigung des IEC/IRB (außer dies war aufgrund von lokalen Vorschriften gefordert). Globale Protokolländerung 3, 20.11.2019 (Genehmigung des IEC/IRB in einigen Ländern erforderlich) • Der Einsatz jeglicher SGLT-2/1-Inhibitoren war innerhalb des 30-Tage-Zeitraums zwischen der Visite zum Ende der Studienbehandlung und der Follow-Up-Visite bei Studienende, erlaubt. • Änderungen geplanter Analysen, um diese mit den Änderungen durch den TSAP konsistent zu halten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (≤40%) durchgeführt. Einschlusskriterien 1. Alter≥18 Jahre bei Screening. Nur für Japan: Alter≥20 Jahre bei Screening.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Männliche oder weibliche Patienten. Frauen im gebärfähigem Alter mussten bereit und in der Lage sein, hochwirksame Verhütungsmethoden nach ICH M3 (R2) [R09-1400] anzuwenden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr führen. Eine Liste von Verhütungsmethoden, die diese Kriterien erfüllen, war in der Patienteninformation enthalten. 3. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mindestens 3 Monate vor Visite 1 diagnostiziert wurde, und sich derzeit in der NYHA-Klasse II-IV befinden. 4. Chronische HFrEF definiert als LVEF≤40% gemäß lokaler Messung (unter stabilen Bedingungen [nach Einschätzung des Prüfarztes] mittels Echokardiographie, Radionuklid-Ventrikulographie, invasiver Angiographie, MRI oder CT). Ein älterer Wert einer LVEF konnte verwendet werden, wenn er innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite gemessen wurde, oder die LVEF konnte gemessen werden, nachdem die Einverständniserklärung zur Studie eingeholt wurde. Die LVEF musste vor der Randomisierung in einem offiziellen Bericht dokumentiert werden. 5. Zusätzlich zur LVEF≤40% mussten die Patienten mindestens einen der folgenden Nachweise für eine Herzinsuffizienz haben: a) Wenn EF≥36% bis ≤40%: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1≥2.500 pg/mL für Patienten ohne Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (AF), oder ≥5.000 pg/mL für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. b) Wenn EF ≥31% bis ≤35%: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥1.000 pg/mL für Patienten ohne AF, oder ≥2.000 pg/mL für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. c) Wenn EF ≤30%: Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥600 pg/mL für Patienten ohne AF, oder ≥1.200 pg/mL für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. d) Bei EF ≤40% und dokumentierter HHF innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 (der Hauptgrund für HHF musste Herzinsuffizienz sein; eine Dokumentation der HHF musste vorgelegt werden): Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1 ≥600 pg/mL für Patienten ohne AF und ≥1.200 pg/mL für Patienten mit AF, analysiert im Zentrallabor. 6. Angemessene Dosis der medikamentösen Therapie für Herzinsuffizienz (wie ACEi, ARB, β-Blocker, orale Diuretika, MRA, ARNI, Ivabradin) in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen und internationalen Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen, stabil für mindestens eine Woche vor Visite 1 und während der Screening-Phase bis zur Visite 2 (Randomisierung) mit Ausnahme von Diuretika, zur Kontrolle der Symptome, nur eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche vor Visite 2. Falls ein Patient nicht die Zieldosis gemäß lokaler Leitlinien erhielt, sollte der Prüfarzt den Grund dafür dokumentieren. 7. Angemessener Einsatz medizinischer Geräte wie ICD oder CRT in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe auch Ausschlusskriterium 29). 8. BMI<45 kg/m² zu Visite 1 (Screening) 9. Unterzeichnete und schriftlich datierte Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice sowie der lokalen Gesetzgebung vor Zulassung zur Studienteilnahme. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Myokardinfarkt (Anstieg der Herzenzyme in Kombination mit Symptomen einer Ischämie oder neu entwickelten ischämischen EKG-Veränderungen), Koronararterien-Bypass-Transplantation oder andere größere kardiovaskuläre Eingriffe, Schlaganfall oder TIA innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1. 2. Empfänger einer Herztransplantation oder auf der Transplantationsliste für ein Herz. 3. Derzeit implantiertes linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD). 4. Kardiomyopathie aufgrund von Infiltrationserkrankungen (z. B. Amyloidose), Akkumulationserkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Fabry), Muskeldystrophien, Kardiomyopathie mit reversiblen Ursachen (z. B. Stresskardiomyopathie), hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder bekannte Pericarditis constrictiva . 5. Jede schwere (obstruktive oder regurgitierende) Herzklappenerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes während der Studie voraussichtlich zu einer Operation führen wird. 6. Akute dekompensierte Herzinsuffizienz (Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz), welche die intravenöse (i. v.) Gabe von Diuretika, inotroper Substanzen oder Vasodilatatoren oder LVAD innerhalb einer Woche von der Entlassung bis zur Visite 1 (Screening) und während der Screening-Phase bis zur Visite 2 (Randomisierung) erfordert. 7. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit einer Ruheherzfrequenz >110 Schläge/min dokumentiert mittels EKG bei Visite 1 (Screening). 8. Unbehandelte ventrikuläre Arrhythmie mit Synkope bei Patienten ohne ICD, dokumentiert innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1. 9. Diagnose einer Chemotherapie-induzierten oder peripartalen Kardiomyopathie innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1. 10. Symptomatische Bradykardie oder AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher nach Anpassung der Betablocker-Therapie, falls zutreffend. 11. Systolischer Blutdruck (SBP) ≥180 mmHg bei Visite 2. Bei einem SBP >150 mmHg und <180 mmHg bei Visite 2 sollte der Patient mindestens drei blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Symptomatische Hypotonie und/oder SBP <100 mmHg bei Visite 1 oder Visite 2. 13. Chronische Lungenerkrankung, die eine Sauerstoffversorgung zu Hause, eine orale Steroidtherapie oder eine Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation innerhalb von 12 Monaten erfordert, oder eine nach Ansicht des Prüfarztes signifikante chronische Lungenerkrankung, oder eine primäre pulmonale arterielle Hypertonie. 14. Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert durch Serumwerte von entweder ALT (SGPT), AST (SGOT) oder alkalischer Phosphatase über 3 x Obergrenze des Normalwerts (ULN) wie bei Visite 1 bestimmt. 15. Beeinträchtigte Nierenfunktion, definiert als eGFR <20 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) oder dialysepflichtig, wie bei Visite 1 bestimmt. 16. Hämoglobin (HgB) <9 g/dL bei Visite 1. 17. Ketoazidose in der Anamnese. 18. Größere Operation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), die innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1 durchgeführt wurde, oder geplante größere freiwillige Operationen (z. B. Hüftgelenkersatz) innerhalb von 90 Tagen nach Visite 1. 19. Magen-Darm-Operationen oder gastrointestinale Störungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten. 20. Jede dokumentierte aktive oder vermutete Malignität oder Malignität innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening in der Anamnese, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder Prostatakrebs mit geringem Risiko (Patienten mit Vorbehandlung mit PSA <10 ng/mL und Gleason-Score gemäß Biopsie von ≤6 und klinischem Stadium T1c oder T2a). 21. Vorliegen jeglicher anderen Krankheit als Herzinsuffizienz mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr nach Ansicht des Prüfarztes. 22. Patienten, die nicht erlaubte Arzneimittel oder ein Arzneimittel, von dem angenommen wird, dass es die sichere Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigen könnte, weiter eingenommen haben oder weiter einnehmen wollten. 23. Gegenwärtige oder frühere Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1- und 2-Inhibitors innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Phase bis Visite 2 (Randomisierung). Das Absetzen eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1- und 2-Inhibitors zum Zwecke der Studienrekrutierung war nicht zulässig. 24. Gegenwärtig an einer anderen Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie beteiligt oder weniger als 30 Tage seit dem Abschluss anderer Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie(n) oder seit dem Erhalt anderer Prüfbehandlung(en). Patienten, die an einer reinen Beobachtungsstudie teilnahmen, wurden nicht ausgeschlossen. 25. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Empagliflozin oder andere SGLT-2-Inhibitoren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		26. Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder jeglicher Zustand, der den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes zu einem unzuverlässigen Studienteilnehmer machte oder den Abschluss der Studie unwahrscheinlich erscheinen lässt. 27. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planten während der Studie schwanger zu werden. 28. Jeder andere klinische Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an dieser Studie gefährdet oder den Patienten möglicherweise daran gehindert hätte, sich an das Studienprotokoll zu halten. 29. ICD oder CRT innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder die Absicht, ein ICD oder CRT innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1 zu implantieren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale Studie mit 520 Zentren in den folgenden 20 Ländern: Europa: Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien Lateinamerika: Brasilien, Argentinien, Mexiko Nordamerika: USA, Kanada Asien: Japan, China, Korea Andere: Indien, Australien Der Sponsor Boehringer Ingelheim erhielt von folgenden Organisationen Unterstützung bei der Durchführung der Studie: • IQVIA: regulatorische Einreichungen, Projektmanagement, klinisches und medizinisches Monitoring, Management des trial master file und Management der Adjudizierung des CEC • PAREXEL: IRT, Übermittlung unverblindeter Daten für Nebenwirkungen und der Interimsanalyse an das DMC • Q2: Zentrallabor zur Ermittlung der Laborwerte für Nebenwirkungen • ALMAC: Verpackung, Etikettierung und Ausgabe der Studienmedikation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosierung und Verabreichung** Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Placebo (Filmtablette) einmal täglich zur oralen Einnahme. Um bei der Gabe ein 24-Stundenintervall zu gewährleisten, sollte die Studienmedikation jeden Morgen circa zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Bei einer Dosisverzögerung von mehr als 12 Stunden sollte diese Dosis ausgesetzt und mit der nächsten planmäßigen Dosis fortgefahren werden. An Tagen vor geplanten Untersuchungen sollte die letzte Dosis 22-26 Stunden vor der Untersuchung eingenommen werden. Es sollten keine Doppeldosierungen eingenommen werden. Die Patienten waren angehalten, an Morgen vor einem Klinikbesuch keine Medikation einzunehmen, da sie diese vor Ort erhielten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Dispensierung der Studienmedikation erfolgte im Doppelblind- und Single-Dummy Verfahren. **Begleittherapie** Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten im elektronischem CRF dokumentiert werden. Der Einsatz von Arzneimittel zur Behandlung der HF lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell nach klinischer Indikation vom regulären Diabetologen des Patienten angepasst werden. *Einschränkungen* Die Einnahme jeglicher SGLT-2-Inhibitoren oder SGLT-1 und -2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig. Ausgenommen hiervon war der 30-Tage-Zeitraum zwischen der Visite zum EOT und der Follow-Up-Visite bei Studienende. Falls es während der Durchführung der Studie zur Gabe nicht erlaubter Arzneimittel gekommen war, konnte die Studienmedikation temporär, oder falls notwendig, dauerhaft unterbrochen werden. Falls der Patient während dieser Phase eine zusätzliche Therapie benötigte, konnte diese nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Der Patient konnte die Behandlung mit der Studienmedikation fortsetzen.
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	**Zielkriterien**
		Kombinierter primärer Endpunkt
		• Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod (konfirmatorischer Endpunkt)
		Wichtigste sekundäre Endpunkte
		Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:
		• Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt)
		• Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ Änderung zu Baseline
		Weitere sekundäre Endpunkte
		Die folgenden sekundären Endpunkte waren explorativ und nicht Teil der konfirmatorischen Test-Strategie:
		• Zeit bis zum Eintreten von
		  ○ Kombinierter renaler Endpunkt, definiert als
		  ▪ chronische Dialyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Nierentransplantation ▪ anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%, bestimmt durch zwei konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen ▪ anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²) ○ Adjudizierter HHF ○ Adjudizierter kardiovaskulärer Tod ○ Gesamtmortalität ○ Diabetes mellitus, definiert als HbA_{1c} ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert, bei Patienten mit Prädiabetes • Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt) *Weitere Endpunkte* Die weiteren Endpunkte waren explorativ und im Studienprotokoll definiert: • Zeit zwischen erster und zweiter adjudizierter HHF • Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von adjudizierter HHF innerhalb von 30 Tagen nach erstmaliger adjudizierter HHF • Auftreten von adjudizierter HHF und kardiovaskulären Tod. Dieser Endpunkt diente der Begründung der klinischen Hierarchie des kombinierten Endpunktes, d. h. kardiovaskulären Tod wurde eine größere Bedeutung als HHF zugeschrieben • Zeit bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern • Zeit bis zum adjudizierten Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zum adjudizierten Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zur adjudizierten TIA • Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamtmortalität oder Hospitalisierung jeglicher Ursache • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Schlaganfall

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Zeit bis zum Eintreten eines MACE-3-Ereignisses, definiert als
		  ○ adjudizierter kardiovaskulärer Tod
		  ○ adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt
		  ○ adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall
		• Zeit bis zur Progression einer Makroalbuminurie (definiert als Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin [UACR] >300 mg/g), bei Patienten mit UACR ≤300 mg/g zu Baseline
		• Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normo- oder Mikroalbuminurie (UACR ≤300 mg/g) bei Patienten mit Makroalbuminurie zu Baseline
		• Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normoalbuminurie (UACR <30 mg/g) bei Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie zu Baseline
		• Änderung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ 30 Tage nach Behandlungsstop im Vergleich zu Baseline
		• Zeit bis zum ersten Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod
		• Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder Gesamtmortalität
		• Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Baseline) oder adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF
		• Änderung des KCCQ (Overall Summary Score, Total Symptom Score), gemäß patientenpräferierter Endpunkte und Einzelscores der Subdomänen zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
		• Änderung des NYHA-Klassifikation zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
		• Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-VAS im Vergleich zu Baseline
		• Gesundheitsökonomische Analyse mittels Health Care Resource Utilisation (HCRU)
		• Änderung des NT-proBNP zu Baseline
		• Zeit bis zum Erreichen eines NT-proBNP <1.000 pg/mL
		• Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Baseline
		• Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Baseline nach UACR Kategorie (<30 mg/g, ≥30 mg/g bis ≤300 mg/g, >300 mg/g) zu Baseline
		• Zeit bis zur ersten akuten Nierenschädigung (gemäß PT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Änderung der folgenden Werte im Verlauf ab Baseline
		  ○ Körpergewicht
		  ○ systolischer Blutdruck
		  ○ diastolischer Blutdruck
		  ○ Herzfrequenz
		  ○ HbA_{1c} (Gesamtpopulation und Subgruppen [Normal, Prädiabetes und Diabetes])
		Folgende weitere Endpunkte waren im Statistischen Analyseplan definiert:
		• Zeit bis zum nicht-kardiovaskulären Tod (d. h. Todesfälle, welche nicht der Definition des adjudizierten kardiovaskulären Todes entsprachen)
		• Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Baseline bis letzter Erhebung während der Behandlung und der Nachbeobachtung (Gesamtpopulation und nach Diabetesstatus)
		• Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache nach Bewertung des Prüfarztes
		• Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern, definiert als Zeit bis zum ersten berichteten Vorhofflimmern im EKG oder UE nach PT „Vorhofflimmern“
		Nebenwirkungen
		• UE
		• SUE
		• UE, die zum Therapieabbruch führten
		• AESI
		  ○ Lebererkrankung
		  ○ Abnahme der Nierenfunktion
		  ○ Ketoazidose
		  ○ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen
		• Spezifische UE
		  ○ Hypoglykämien
		  ○ Genitalinfektionen
		  ○ Harnwegsinfektionen inkl. Pyelonephritis und Sepsis
		  ○ Knochenbrüche
		  ○ Symptomatische Hypotonie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Folgende spezifische UE waren im SAP spezifiziert ▪ Volumenmangel ▪ Malignitäten des Harntraktes <u>Clinical Event Committee:</u> Ein verblindetes externes CEC war für die Adjudizierung nach präspezifizierten Kriterien für die vom Prüfarzt berichteten Ereignisse und Laborabweichungen verantwortlich. Das CEC bestand aus 17 Mitgliedern. Es gab vier Unterausschüsse jeweils inkl. eines stimmberechtigten Mitglieds: • CEC Cardiology (CECC) (8 Kardiologen): Adjudizierung nichttödlicher Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt, und alle tödlichen Ereignisse. • CEC Neurology (CECN) (4 Neurologen): Adjudizierung von Ereignissen mit Verdacht auf Schlaganfall (tödlich und nichttödlich, sowie transitorisch ischämische Attacke [TIA]). • CEC Endocrinology (CECE) (2 Endokrinologen): Adjudizierung berichteter Ketoazidosen. • CEC Hepatology/Gastroenterology (CECH) (3 Gastroenterologen oder Hepatologen): Adjudizierung hepatologischer Ereignisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Ermittlung der Fallzahlen wurde eine jährliche Ereignisrate von 15% für den primären Endpunkt im Placebo-Arm angenommen. Unter der Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von α=0,05, sollte die Studie eine Power von 90% erreichen. Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG-OUTCOME Studie wurde als konservativer Schätzer ein wahres HR von 0,8 angenommen. Basierend auf diesen Annahmen waren mindestens 841 bestätigte Ereignisse des primären Endpunktes nötig. Mit einem Rekrutierungszeitraum von 18 Monaten und einer Follow-Up Phase von 20 Monaten, mussten mindestens 2.850 Patienten randomisiert und behandelt werden, um die notwendige Anzahl von Ereignissen zu beobachten. Die Gesamtzahl der randomisierten Patienten konnte anhand der im Laufe der Zeit aufgetretenen Ereignisse auf insgesamt 4.000 angepasst und von 2.850 auf 3.600 entsprechend erhöht werden. Die Anzahl der erforderlichen primären

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Ergebnisereignisse wurde durch diese Überlegung nicht beeinflusst. Die Berechnung der Fallzahlen, ohne Berücksichtigung von Interimsanalysen, ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.
<table>
<tr><th>Jährliche Ereignisrate für HHF+kardiovaskulärer Tod (Placebo-Arm)</th><th>HR</th><th>Anzahl an Ereignissen für 90% Power für HHF+kardiovaskulärer Tod</th><th>Anzahl Patienten bei 18 Monate Rekrutierung und 20 Monate Follow-Up</th></tr>
<tr><td>15%</td><td>0,70</td><td>330</td><td>1178</td></tr>
<tr><td>15%</td><td>0,75</td><td>508</td><td>1764</td></tr>
<tr><td>15%</td><td>0,80</td><td>841</td><td>2850</td></tr>
<tr><td>15%</td><td>0,85</td><td>1591</td><td>5268</td></tr>
<tr><td>15%</td><td>0,90</td><td>3786</td><td>12256</td></tr>
</table>
Zu beachten ist, dass die Follow-Up-Phase nicht festgelegt war und die Studie bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an bestätigten Ereignissen fortgeführt werden sollte. Es wurde eine jährliche Abbruchrate von unter 1% angenommen, welche demnach nicht für die Bestimmung der Fallzahlen berücksichtigt wurde.

Die Power wurde aufgrund der Interimsanalyse nur geringfügig auf >89,5% reduziert. Für weitere Details zur Interimsanalyse sei auf Item 7b verwiesen.

Die Ereignisrate und der Fortschritt bei der Rekrutierung wurden vor einer jeden möglichen zwischenzeitlichen Entblindung zunächst verblindet bestimmt. Sofern die verblindeten Daten eine langsamere Ereignisrate des primären Endpunktes über das Jahr hinweg vermuten ließen als zunächst angenommen, konnte die Zahl der randomisierten Patienten auf maximal 4.000 erhöht werden. In diesem Fall konnte die Rekrutierungsphase verlängert und um bis zu 6 Monate fortgeführt werden, bevor die erforderliche Anzahl an Ereignissen erreicht worden ist. Die Anzahl an bestätigten Ereignissen des primären Endpunktes war davon nicht betroffen und blieb unverändert bei 841.

Basierend auf den oben genannten Annahmen und unter Berücksichtigung, dass der wichtigste sekundäre Endpunkt (HHF [erstmalig und wiederholt]) nur getestet wird, sofern der primäre Endpunkt erfolgreich war, lag die Wahrscheinlichkeit zum Erreichen einer Signifikanz für den Endpunkt HHF bei mindestens 70%.</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und</td><td>Eine Interimsanalyse wurde nach ca. 500 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes (ca. 60% der geplanten Ereignisse für die finale Analyse) durchgeführt. Hierfür wurde die Hwang, Shih und De Cani α-spending-Funktion verwendet. Mittels dieser Funktion wurde ein Signifikanzniveau α=0,001 für den Zeitpunkt von ca. 60% der geplanten</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ereignisse bestimmt. Das geplante Signifikanzniveau α für die finale Analyse war demnach 0,0248 (einseitig), bzw. zweiseitig α=0,0496. Es wurde präspezifiziert, dass die Studie bei überwältigender Wirksamkeit, sofern der p-Wert für den primären Endpunkt und für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod unterhalb der Schwelle (bestimmt durch die α-spending-Funktion [0,001, einseitig]) lag, gestoppt wird. Für diesen Fall wurde im Studienbericht eine hierarchische Teststrategie präspezifiziert. Andernfalls wurde die Studie fortgesetzt. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 544 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunktes, fortgesetzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach erfolgreicher Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) und Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung, erfolgte die Randomisierung mittels IRT gemäß Randomisierungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeordnet. Die Zuteilung erfolgte verblindet und mit Hilfe einer computergenerierten Sequenz (Blockrandomisierung). Der Randomisierungscode wurde mit Hilfe eines validierten Systems generiert und durch einen Studien-unabhängigen Statistiker verifiziert. Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach: • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
9	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	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Dank dieses Verfahrens war die Verblindung aller relevanten Beteiligten hinsichtlich der Zuteilung in die beiden Studienarme gesichert.

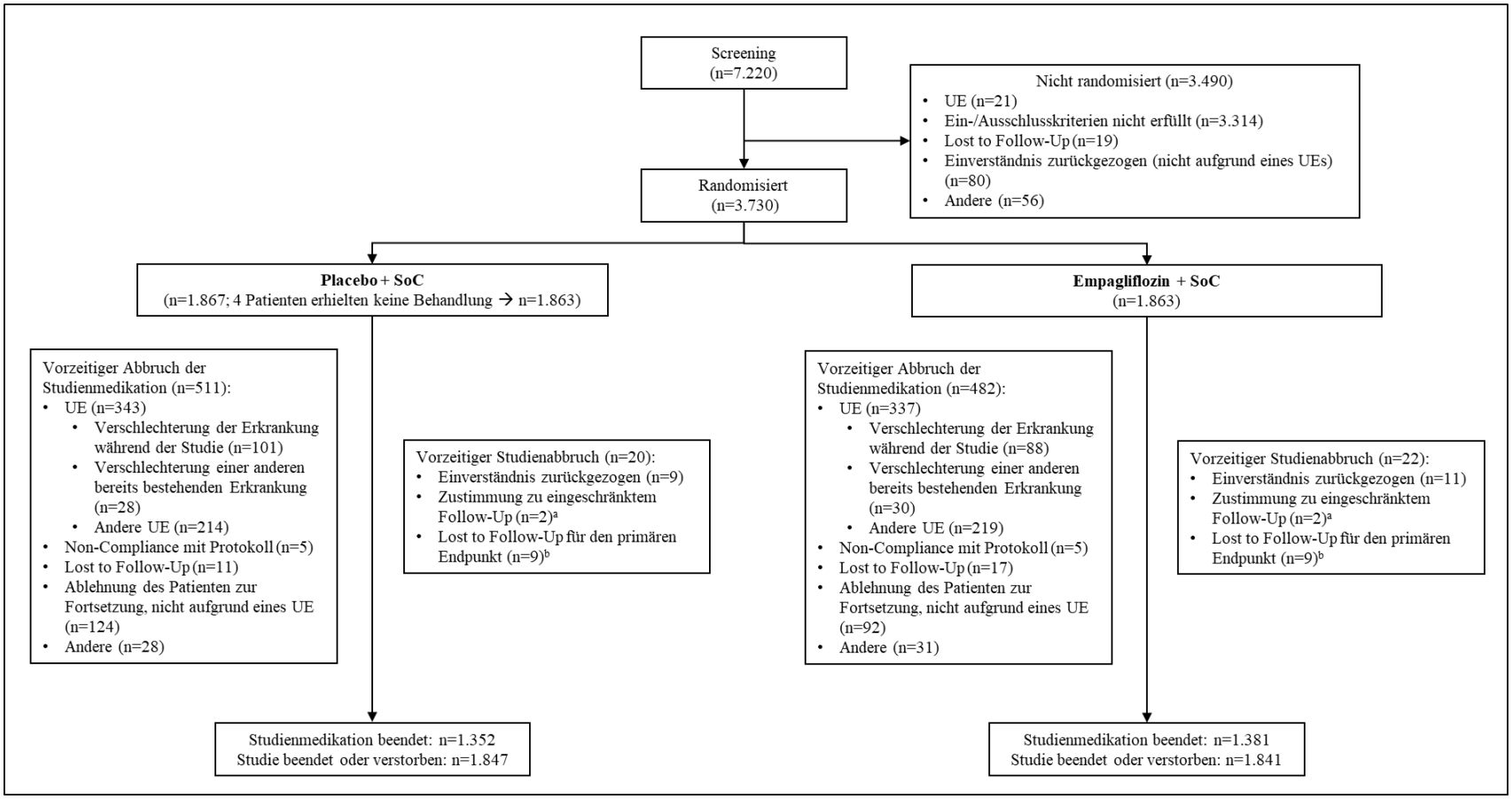
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Verteilung der Studienmedikation erfolgte durch die Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Deutschland. Der Randomisierungscode wurde mit Hilfe eines validierten Systems generiert und durch einen Studien-unabhängigen Statistiker verifiziert. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfärzte und jeder der bei der Durchführung oder Analyse der Studie beteiligt war oder in einem anderen Verhältnis mit dieser doppelblinden Studie stand, blieb im Hinblick auf die Zuteilung der Behandlung bis zum Datenbankschluss verblindet. Das Data Monitoring Committee (DMC) erhielt von einem Studien-unabhängigen Partner (PAREXEL) die unverblindeten Daten, um Ihren Aufgaben gemäß der DMC-Charta gerecht zu werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Tablette war optisch identisch zu Empagliflozin.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Auswertung der Wirksamkeit wurde ein hierarchisches Testverfahren für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte angewendet. Aufgrund des durch die Interimsanalyse verwendeten Signifikanzniveaus α_interim wurde die finale Analyse mit einem Signifikanzniveau von α_final=0,0496 (zweiseitig) durchgeführt. **Analyse des primären Endpunktes:** *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter HHF (konfirmatorischer Endpunkt)*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die primäre Analyse war eine Cox-Regression mit folgenden Faktoren: • Behandlung • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetesstatus zu Baseline (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • Alter (kontinuierlich) • Geschlecht • LVEF (≤30%, >30% bis 35%, >35%) • eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Baseline (kontinuierlich) Die bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren sind unter Item 8b aufgeführt. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Patienten ohne Ereignis eines jeweiligen Endpunktes, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem die Patienten ereignisfrei waren oder zum Zeitpunkt des Abschlusses der geplanten Behandlung, je nachdem was früher eintrat. **Analyse der sekundären Endpunkte:** *Wichtigster sekundärer Endpunkt (1): Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt)* Die Primäranalyse für wiederholte HHF wurde, unter Berücksichtigung derselben Kovariaten wie für den primären Endpunkt, mittels Joint-Frailty-Model berechnet, welche die Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulären Tod berücksichtigt. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Die Anzahl der HHF-Ereignisse pro Patient wurde deskriptiv aufgeführt. Zusätzlich wurde ein negatives Binomialmodell für wiederholte HHF berücksichtigt. Die mittlere kumulative Inzidenz wurde für adjudizierte wiederholte HHF dargestellt. *Wichtigster sekundärer Endpunkt (2): Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Baseline* Die Primäranalyse war ein Random-Coefficient-Modell, welches einen zufälligen Interzept und eine zufällige Steigung bei jedem Patienten ermöglicht. Hierzu wurden neben den gleichen Faktoren wie für den primären Endpunkt folgende weitere Faktoren verwendet: • Zeit • Interaktion zwischen Zeit und Behandlung („treatment-by-time interaction“) • Interaktion zwischen Zeit und eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Baseline („baseline eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$-by-time interaction”) Es wurden nur Daten von behandelten Patienten, die während der Behandlung erhoben wurden (d. h. Messungen bis zu einem Tag nach der letzten Einnahme der Studienmedikation), berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau α=0,001 getestet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ und wurden im Allgemeinen wie folgt analysiert: • Time-to-Event Endpunkte → analog Primäranalyse des primären Endpunktes • Endpunkte mit wiederholten Ereignissen → analog Primäranalyse des ersten wichtigsten sekundären Endpunktes • Kontinuierliche Endpunkte → MMRM-Analyse • Kategoriale Endpunkte → deskriptiv
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt sowie für die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurden neben Sensitivitätsanalysen auch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt: • Diabetesstatus zu Studienbeginn: Diabetes vs. kein Diabetes • Alter (Jahre): <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere einschließlich gemischt • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30 • eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): ≥60 vs. <60 • HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten): nein vs. ja • Ätiologie der Herzinsuffizienz: ischämisch vs. nicht-ischämisch • NYHA-Stadium zu Studienbeginn: II vs. III/IV • Physiologie der Herzinsuffizienz: LVEF ≤30% und NTproBNP <Median vs. LVEF ≤30% und NTproBNP ≥Median vs. LVEF >30% • Therapie mit MRA zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit ARNi zu Studienbeginn: nein vs. ja Zusätzlich wurden folgende Subgruppen präspezifiziert: • Geographische Region (Asien, Europa, Lateinamerika, Nordamerika, Andere) • Ethnie (Hispanisch/Latino, nicht Hispanisch/Latino) • Spezifisches Land (USA, nicht USA) • eGFR [ml/min/1,73 m²] zu Baseline (≥90, 60 bis <90, 45 bis <60, 30 bis <45, <30)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Empagliflozin + SoC</th><th>Placebo + SoC</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>1.863</td><td>1.867</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>1.863</td><td>1.863</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>1.863</td><td>1.867</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Siehe CONSORT-Flussdiagram weiter unten.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Die Studie wurde vom 06.04.2017 bis zum 28.05.2020 durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Patienten, die ihr Einverständnis nicht zurückgezogen haben und alle studienbezogenen Maßnahmen beendet haben, aber der Erhebung ihres Vitalstatus zum Behandlungsabbruch zugestimmt haben.
b: Andere Patienten mit unvollständigem Follow-Up bezüglich des primären Endpunkts.

Abbildung 88: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Reduced

Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUGAR-DM-HF

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie SUGAR-DM-HF ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die kardiovaskulären, renalen und metabolischen Effekte von Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV, LVEF ≤40% und Typ-2-Diabetes mellitus (oder Prädiabetes) untersucht wurden. Im Rahmen der koprimären Zielkriterien der Studie wurde der Effekt von Empagliflozin auf den LVESVI sowie den LV GLS evaluiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Empagliflozin 10 mg 1x täglich oder Placebo) zusätzlich zu einer Standardtherapie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen des Studienprotokolls: **Amendment 03 vom 23.08.2018** • Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase. • Erweiterung der Einschlusskriterien auf Patienten mit Prädiabetes (der Anteil der Patienten mit Prädiabetes sollte auf circa 40% der Studienpopulation limitiert werden). **Amendment 04 vom 12.03.2019** • Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase. • Ergänzung der Anzahl der B-Linien in der Lungensonographie (als Marker für eine Lungenstauung) als sekundären Endpunkt. • Reduktion der Fallzahl von insgesamt 130 Patienten auf 100 Patienten. **Amendment 05 vom 15.03.2020** • Nach Abschluss der Rekrutierungsphase, aber vor Ende des Follow-ups.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erweiterung des Zeitfensters für Visite 4 und Visite 5 von ± 4 Wochen auf ± 16 Wochen sowie Einstufung der Visite 5 als optionale Visite aufgrund der Beschränkungen durch die COVID19-Pandemie. Anmerkung: Tatsächlich erfolgte aufgrund der CoVID-19-Pandemie bei 7 Patienten die Visite 4 circa 1-3 Wochen früher als geplant, bei einem Patienten entfiel die Visite 4. Bei 21 Patienten wurde die Visite 5 abgesagt und die Erhebungen stattdessen (soweit möglich) per Telefon vorgenommen. **Änderungen nach Amendment 05** • Keine Angabe zum Zeitpunkt dieser Änderungen verfügbar. • Ergänzung der folgenden Endpunkte als sekundäre Endpunkte (jeweils Änderung von Baseline bis Woche 36): - LVEDVI, gemessen mittels Herz-MRT. - LVEF, gemessen mittels Herz-MRT. - Linksventrikulärer Massenindex (LVMI), gemessen mittels Herz-MRT. - Linksventrikulärer globaler Funktionsindex (LVGFI), gemessen mittels Herz-MRT. - Linksatrialer Volumenindex (LAVI), gemessen mittels Herz-MRT. - Biomarker: eGFR. - Anteil der Patienten mit einer Intensivierung der diuretischen Therapie von Baseline bis Woche 36. • Einstufung der folgenden Endpunkte nicht als sekundäre Endpunkte, sondern als Sicherheitsendpunkte: - Leberschädigung. - Nierenfunktionsstörung/Hyperkaliämie/metabolische Azidose. • Ergänzung der folgenden Sicherheitsendpunkte: - Serum-Kreatinin >2,5 mg/dl. - Ketoazidose.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schriftliche Einverständniserklärung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Männliche oder weibliche Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren. • Typ-2-Diabetes mellitus (durch Diät kontrolliert oder medikamentös stabil eingestellt) oder Prädiabetes. - Medikamentös stabil eingestellt definiert als keine Veränderung in Bezug auf Art bzw. Dosis der oralen antidiabetischen Medikation und (soweit zutreffend) <10% Veränderung der täglichen Insulin-Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen. - HbA1c ≤97 mmol/mol (11%) (aus Patientenakte, erhoben innerhalb des letzten Jahres). - Prädiabetes definiert als HbA1c-Wert von 39-47 mmol/mol (5,7-6,4%) zum Zeitpunkt des Screenings (bei Patienten mit Prädiabetes wurde die HbA1c-Messung bei Screening wiederholt, wenn keine Werte aus den letzten 3 Monaten vorlagen). • Herzinsuffizienz (definiert als Vorliegen typischer Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz mit dokumentiert reduzierter Ejektionsfraktion). - NYHA-Klasse II-IV. - LVEF≤40%. - Stabil eingestellte Therapie mit einem ACE-Inhibitor, ARB oder ARNi sowie einem Betablocker für (mindestens) 4 Wochen vor Randomisierung, wenn nicht kontraindiziert oder nicht toleriert. • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine hocheffektive Methode der Empfängnisverhütung während der Studienbehandlung verwenden. **Ausschlusskriterien** • Typ-1-Diabetes mellitus. • Vorausgegangene Krankenhauseinweisung aufgrund einer diabetischen Ketoazidose. • Verwendung von Insulin innerhalb von einem Jahr nach Diagnose des Diabetes mellitus. • Vorgeschichte einer akuten oder chronischen Pankreatitis und Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin oder niedrige C-Peptid-Spiegel (nicht nüchtern <0,2 nmol/l).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• eGFR<30 ml/min/1,73 m^2 zum Zeitpunkt der Randomisierung (basierend auf der letzten verfügbaren Messung; Nierenfunktionstests wurden zum Zeitpunkt des Screenings wiederholt, wenn keine aktuellen Werte verfügbar waren aus (a) den letzten 6 Monaten bei Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m^2, (b) den letzten 3 Monaten bei Patienten mit eGFR 45-60 ml/min/1,73 m^2 bzw. (c) dem letzten Monat bei Patienten mit eGFR 30-44 ml/min/1,73 m^2). • Persistentes/permanentes Vorhofflimmern oder -flattern (Erkrankungen, die die Interpretierbarkeit von MRT-Bildern signifikant einschränken). • Akutes Koronarsyndrom oder Schlaganfall innerhalb des letzten Monats (Ausnahme: kleiner Typ-2-Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer akuten Herzinsuffizienz). • BMI >52 kg/m^2. • Lebererkrankung, definiert als Serumspiegel der Alaninaminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder alkalischen Phosphatase über dem Dreifachen der oberen Normalgrenze zum Zeitpunkt des Screenings (bei Patienten ohne bekannte Lebererkrankung wurde die Messung beim Screening wiederholt, wenn keine Werte aus den letzten 6 Monaten vorlagen). • Bariatrische Operation innerhalb der letzten 2 Jahre oder andere gastrointestinale Operationen, die eine chronische Malabsorption bewirken. • Vorliegen einer anderen nicht kardiovaskulären oder renalen Erkrankung (z. B. Krebserkrankung) mit einer Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren nach Einschätzung des Prüfarztes. • Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung mit Notwendigkeit zur Behandlung zum Zeitpunkt der Visite 1 (Ausnahmen: erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom; adjuvante Hormontherapie für Mamma- oder Prostatakarzinom). • Blutdyskrasie oder andere Erkrankung, die zu Hämolyse oder instabilen Erythrozyten führt (z. B. Malaria, Babesiose, hämolytische Anämie) und nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevant ist. • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder veränderte Dosis an Schilddrüsenhormonen innerhalb von 6 Wochen vor der Einverständniserklärung. • Unkontrollierte endokrine Erkrankung außer Typ-2-Diabetes mellitus oder Prädiabetes.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alkohol- oder Drogenabusus innerhalb von 3 Monaten vor der Einverständniserklärung, der die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würde, oder andere Erkrankung, die zu einer reduzierten Compliance bezüglich der Studienprozeduren bzw. der Einnahme der Studienmedikation führen würde. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Empagliflozin oder einen der verwendeten Hilfsstoffe. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium. • Unfähigkeit zur Einverständniserklärung. • Derzeitige oder frühere Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor. • Kontraindikation für MRT-Untersuchung. • Derzeitige Schwangerschaft bzw. Stillzeit oder geplante Schwangerschaft. • Vorgeschichte einer nicht traumatisch bedingten Amputation an der unteren Extremität. • Derzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (oder innerhalb der letzten 90 Tage). • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes aus irgendeinem Grund nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	15 Zentren in Schottland (UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Studienmedikation** <u>Prüfintervention:</u> Empagliflozin 10 mg 1x täglich (Tabletten zur oralen Einnahme) zusätzlich zu einer Standardtherapie für 36 Wochen. <u>Vergleichsintervention:</u> Placebo 1x täglich (Tabletten zur oralen Einnahme) zusätzlich zu einer Standardtherapie für 36 Wochen. Dosisanpassungen der Studienmedikation waren nicht erlaubt. Im Falle großer Operationen bzw. akuter schwerwiegender Erkrankungen sollte jedoch eine Therapieunterbrechung erfolgen. Auch bei Erkrankungen, die zu einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dehydratation des Patienten führen können (z. B. Diarrhö), war eine Therapieunterbrechung möglich. **Begleitmedikation** <u>Antidiabetische Therapie:</u> Zusätzlich zur Prüf- bzw. Vergleichsintervention konnten alle Patienten ihre bereits vor Studienbeginn erhaltene antidiabetische Therapie fortsetzen. Mit Ausnahme von Insulin sollte diese in den ersten 12 Wochen der Studie nicht verändert werden. Die Notfallbehandlung einer Hyperglykämie (NPG >13,3 mmol/l) war jedoch gestattet, wobei, wenn möglich, eine Dosiserhöhung bereits eingesetzter Arzneimittel dem Einsatz einer neuen antidiabetischen Therapie vorgezogen werden sollte. Auch im Falle einer symptomatischen oder schweren Hypoglykämie waren Dosisanpassungen der antidiabetischen Begleitmedikation erlaubt. Nach 12 Wochen waren unabhängig von diesen Vorgaben Anpassungen der antidiabetischen Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes möglich, um die bestmögliche Therapie für den Patienten zu erreichen. <u>Weitere Begleitmedikation:</u> Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz konnten im gesamten Studienverlauf nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen angepasst bzw. neu initiiert werden. Außerdem sollten Arzneimittel zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Hypertonie) gemäß lokalen Leitlinien zum Einsatz kommen.
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	**Koprimäre Endpunkte** • LVESVI, gemessen mittels Herz-MRT. • LV GLS, gemessen mittel Herz-MRT. **Sekundäre Endpunkte** • LVEDVI, gemessen mittels Herz-MRT. • LVEF, gemessen mittels Herz-MRT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• LVMI, gemessen mittels Herz-MRT. • LVGFI, gemessen mittels Herz-MRT. • LAVI, gemessen mittels Herz-MRT. • Myokardiale mikrovaskuläre Perfusion, gemessen mittels Herz-MRT unter Kontrastmittel-Einsatz. • Extrazelluläre Volumenfraktion, gemessen mittels Herz-MRT unter Kontrastmittel-Einsatz. • TSS des KCCQ • Sechs-Minuten-Gehstrecke. • Anzahl der B-Linien in der Lungensonographie (als Maker für eine Lungenstauung). • Biomarker: HbA1c, Kreatinin, eGFR, Leberwerte, Harnsäure. Anteil der Patienten mit: • Intensivierung der diuretischen Therapie von Baseline bis Woche 36. **Sicherheitsendpunkte** Anteil der Patienten mit: • Leberschädigung. • Nierenfunktionsstörung/Hyperkaliämie/metabolische Azidose. • Serum-Kreatinin >2,5 mg/dl. • Ketoazidose. **Erhebungszeitpunkte** • MRT-Untersuchungen zu Visite 1 (Baseline), Visite 4 (Woche 36) sowie Visite 5 (Woche 40). • Lungensonographie zu Visite 1 (Baseline), Visite 3 (Woche 12), Visite 4 (Woche 36) sowie Visite 5 (Woche 40). • Durchführung des Sechs-Minuten-Gehtests zu Visite 1 (Baseline), Visite 3 (Woche 12) sowie Visite 4 (Woche 36). • Erhebung patientenberichtete Endpunkte mittels KCCQ zu Visite 1 (Baseline), Visite 3 (Woche 12), Visite 4 (Woche 36) sowie Visite 5 (Woche 40).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laborwerte bei Screening sowie zu Visite 1 (Baseline), Visite 2 (Woche 2), Visite 3 (Woche 12), Visite 4 (Woche 36) und Visite 5 (Woche 40). • Erhebung UE zu Visite 2 (Woche 2), Visite 3 (Woche 12), telefonisch in Woche 24, Visite 4 (Woche 36) und Visite 5 (Woche 40).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden Endpunkte wurden nach Studienbeginn als sekundäre Endpunkte bzw. Sicherheitsendpunkte ergänzt: <u>Änderung von Baseline bis Woche 36</u> • Anzahl der B-Linien in der Lungensonographie (als Maker für eine Lungenstauung). • LVEDVI, gemessen mittels Herz-MRT. • LVEF, gemessen mittels Herz-MRT. • LVMI, gemessen mittels Herz-MRT. • LVGFI, gemessen mittels Herz-MRT. • LAVI, gemessen mittels Herz-MRT. • Biomarker: eGFR. <u>Anteil der Patienten mit</u> • Intensivierung der diuretischen Therapie von Baseline bis Woche 36. • Serum-Kreatinin >2,5 mg/dl. • Ketoazidose.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Protokoll sah eine Fallzahl von 100 Patienten vor und wurde unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von 0,025 für jeden der beiden koprimären Endpunkte sowie basierend auf einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 kalkuliert. Unter Annahme eines Gruppenunterschieds von 6 ml/m^2 und einer Standardabweichung von ≤8,4 ml/m^2 bezüglich des LVESVI sowie eines Gruppenunterschieds von 5% und einer Standardabweichung von ≤7% bezüglich des LV GLS ergab eine Stichprobengröße von 40 Patienten pro Studienarm eine Power von >80%. Um auch eine Dropout-Rate von 10 Patienten pro Studienarm aufgrund von Tod oder Rückzug der Einverständniserklärung zu berücksichtigen, wurde basierend hierauf eine Fallzahl von 100 Patienten berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge mit Hilfe eines IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 verwendet, die nach den folgenden Faktoren stratifiziert war: • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre). • Diabetesstatus (Diabetes mellitus vs. Prädiabetes).
9	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	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge mit Hilfe eines IWRS. Die Geheimhaltung der Zuteilung ist somit gewährleistet.
10	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 Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge mit Hilfe eines IWRS am Robertson Centre for Biostatistics. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde eine Patientennummer zugewiesen. Die Randomisierungscodes wurden von einem unabhängigen Statistiker am Robertson Centre for Biostatistics erstellt und sicher verwahrt.

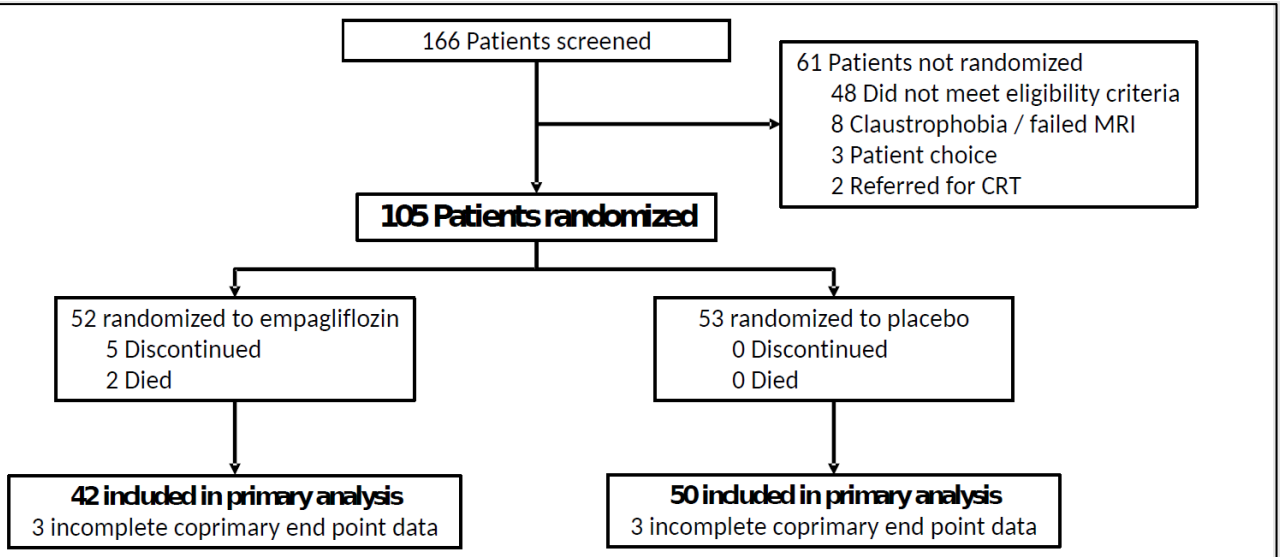
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Die Behandler waren verblindet. c) Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Verblindung erfolgte durch Verabreichung von typgleichen Placebo-Tabletten in identischer Verpackung. Die Zuweisung der Studienmedikation (Empagliflozin oder Placebo) erfolgte über das IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten erhielten jeweils 10 mg Empagliflozin in Tablettenform oder typgleiche Placebo-Tabletten in identischer Verpackung zur oralen Einnahme.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In die Wirksamkeitsanalysen wurden alle Patienten der ITT-Population mit verfügbaren Post-Baseline-Werten eingeschlossen. Dabei wurden die folgenden Analysemethoden verwendet: • Auswertung der beiden koprimären Endpunkte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren sowie einem Signifikanzniveau von jeweils 0,025. • Auswertung der sekundären Endpunkte mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert und Stratifizierungsfaktoren sowie einem Signifikanzniveau von 0,05.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Anzahl der randomisierten Patienten: - Empagliflozin: n=52 - Placebo: n=53 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Empagliflozin: n=52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- Placebo: n=53 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Empagliflozin: n=42 - Placebo: n=50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT Flow-Chart in Abbildung 89.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Zeitraum der Randomisierung war zwischen April 2018 und August 2019. Die Nachbeobachtung der Patienten war im Mai 2020 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie vorgesehen beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1c; IWRS: Interactive Web Response System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Linksatrialer Volumenindex; LVEDVI: Linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESVI: Linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVGFI: Linksventrikulärer globaler Funktionsindex; LV GLS: Linksventrikulärer globaler longitudinalen Strain; LVMI: Linksventrikulärer globaler Funktionsindex; MRT: Magnetresonanztomographie; NPG; Nüchternplasmaglukose; NYHA: New York Heart Association; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; TSS: Total Symptom Score; UK; Vereinigtes Königreich.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



All 5 patients who discontinued empagliflozin did so prematurely with < 3 months of cumulative drug exposure, and therefore did not attend for follow-up MRI as per study protocol. The reasons for discontinuation of study medication were: 3 nausea and vomiting, 1 weight loss, 1 hepatic injury (adverse event of special interest necessitating permanent withdrawal of study medication as per protocol). There were 2 deaths in the empagliflozin group: 1 newly diagnosed pancreatic cancer, 1 cardiogenic shock. Of the 6 patients with incomplete coprimary end point data at week 36: 3 in atrial fibrillation or atrial flutter at week 36 and were excluded from primary analysis, 1 unanalyzable week 36 MRI images (major artefacts), 1 MRI contraindication at week 36 (silver foot dressing), 1 did not attend week 36 visit due to pandemic (coronavirus disease 2019).

Abbildung 89: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie SUGAR-DM-HF
Quelle: (Lee et al., 2021a)

Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPA-TROPISM (ATRU-4)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie EMPA-TROPISM ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der die kardiovaskulären Effekte von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit HFrEF ohne Diabetes zusätzlich zu einer Standardtherapie untersucht wurden.. Im Rahmen der koprimären Zielkriterien der Studie wurde der Effekt von Empagliflozin auf das LVESV sowie das LVEDV evaluiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Empagliflozin 10 mg 1x täglich oder Placebo) zusätzlich zu einer Standardtherapie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren. • Diagnose einer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-III). • LVEF <50% gemäß Echokardiographie oder Herz-MRT innerhalb der letzten 6 Monate. • Stabile Symptome und Therapie der Herzinsuffizienz für mindestens 3 Monate. **Ausschlusskriterien** • Schwangere oder stillende Frauen. • Vorgeschichte eines Diabetes mellitus einschließlich Diabetes mellitus in Remission. Prädiabetes (HbA1c-Wert von 5,7-6,5%) stellt keine Ausschlusskriterium dar. • Akutes Koronarsyndrom oder Herzoperation innerhalb der letzten 3 Monate.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Krebserkrankung oder andere lebensbedrohliche Erkrankung. • Pankreatitis. • Glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/kg/min. • Kontinuierliche parenterale Anwendung einer ionotropen Therapie. • Systolischer Blutdruck <90 mmHg. • Psychiatrische Erkrankung mit Unfähigkeit zur Studienteilnahme. • Kontraindikation für MRT-Untersuchung. • Irgendeine andere Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes unvereinbar mit der Studienteilnahme ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Zentrum in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Studienmedikation** <u>Prüfintervention:</u> Empagliflozin 10 mg 1x täglich (Tabletten zur oralen Einnahme) zusätzlich zu einer Standardtherapie für 6 Monate. <u>Vergleichsintervention:</u> Placebo 1x täglich (Tabletten zur oralen Einnahme) zusätzlich zu einer Standardtherapie für 6 Monate. **Begleitmedikation** Optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz.
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	**Koprimäre Endpunkte** • LVESV • LVEDV **Sekundäre Endpunkte** • Linksventrikuläre Masse (LV-Masse), LVEF und LV-Remodeling-Index (LV-Masse/LVEDV). • Linksatriales Volumen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen (RVEDV), rechtsventrikuläres end-systolisches Volumen (RVESV) und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF). • Kardiale interstitielle Fibrose, gemessen mittels T1Mapping im Herz-MRT. • Körperliche Belastbarkeit mittels Spiroergometrie sowie Sauerstoffaufnahme (VO_2). • Viszerales und epikardiales Fett, gemessen mittels Herz-MRT. • Arterielle Gefäßsteifigkeit, gemessen mittels Herz-MRT. • Körperzusammensetzung (Body Composition Analysis). • Kardiovaskuläre und inflammatorische Biomarker. • Sechs-Minuten-Gehstrecke. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ12. **Erhebungszeitpunkte** • MRT-Untersuchungen, Spiroergometrie, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Erhebung patientenberichtete Endpunkte mittels KCCQ12 sowie Blutentnahme für Biomarker-Bestimmung jeweils zu Baseline (Visite 2) sowie nach 6 Monaten (Visite 5). • Erhebung UE nach einem Monat (Visite 3), nach 3 Monaten (Visite 4) sowie nach 6 Monaten (Visite 5).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine Differenz von 10 ml in Bezug auf das LVESV mit einer Power von 90% und einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen, wurde eine Mindestzahl von 72 Patienten (36 Patienten/Studienarm) berechnet. Unter Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 10% ergab sich basierend hierauf eine Fallzahl von insgesamt 80 Patienten (40 Patienten/Studienarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte zentral mit Hilfe eines sicheren Internet-basierten Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 verwendet.
9	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	Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte zentral mit Hilfe eines sicheren Internet-basierten Systems. Die Geheimhaltung der Zuteilung ist somit gewährleistet.
10	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 Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte zentral mit Hilfe eines sicheren Internet-basierten Systems.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Die Behandler waren verblindet. c) Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Verblindung erfolgte durch Verabreichung von typgleichen Placebo-Tabletten. Die Zuweisung der Studienmedikation (Empagliflozin oder Placebo) erfolgte zentral über ein Internet-basiertes System.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten erhielten jeweils 10 mg Empagliflozin in Tablettenform oder typgleiche Placebo-Tabletten zur oralen Einnahme.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In die Wirksamkeitsanalysen wurden alle Patienten der ITT-Population mit verfügbaren Post-Baseline-Werten eingeschlossen. Dabei wurden die folgenden Analysemethoden verwendet: • Darstellung binärer Variablen als Anzahl sowie Anteil der Patienten mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. • Darstellung kontinuierlicher Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auswertung der Veränderung zu Baseline mit Hilfe eines linearen gemischten Modells mit Behandlung und Zeit als Kovariaten sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Zeit.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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) Anzahl der randomisierten Patienten: - Empagliflozin: n=42 - Placebo: n=42 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Empagliflozin: n=42 - Placebo: n=42 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Empagliflozin: n=40 - Placebo: n=40
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT Flow-Chart in Abbildung 90.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studienaufnahme der Patienten begann im Mai 2018. Die Nachbeobachtung der Patienten war im Februar 2020 abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie vorgesehen beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1c; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEDV: Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: Linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LV-Masse; Linksventrikuläre Masse; LV-Remodeling-Index; Linksventrikulärer Remodeling-Index; MRT: Magnetresonanztomographie; NYHA: New York Heart

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Association; RVEDV: Rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEF: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVESV: Rechtsventrikuläres end-systolisches Volumen; VO_2: Sauerstoffaufnahme.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

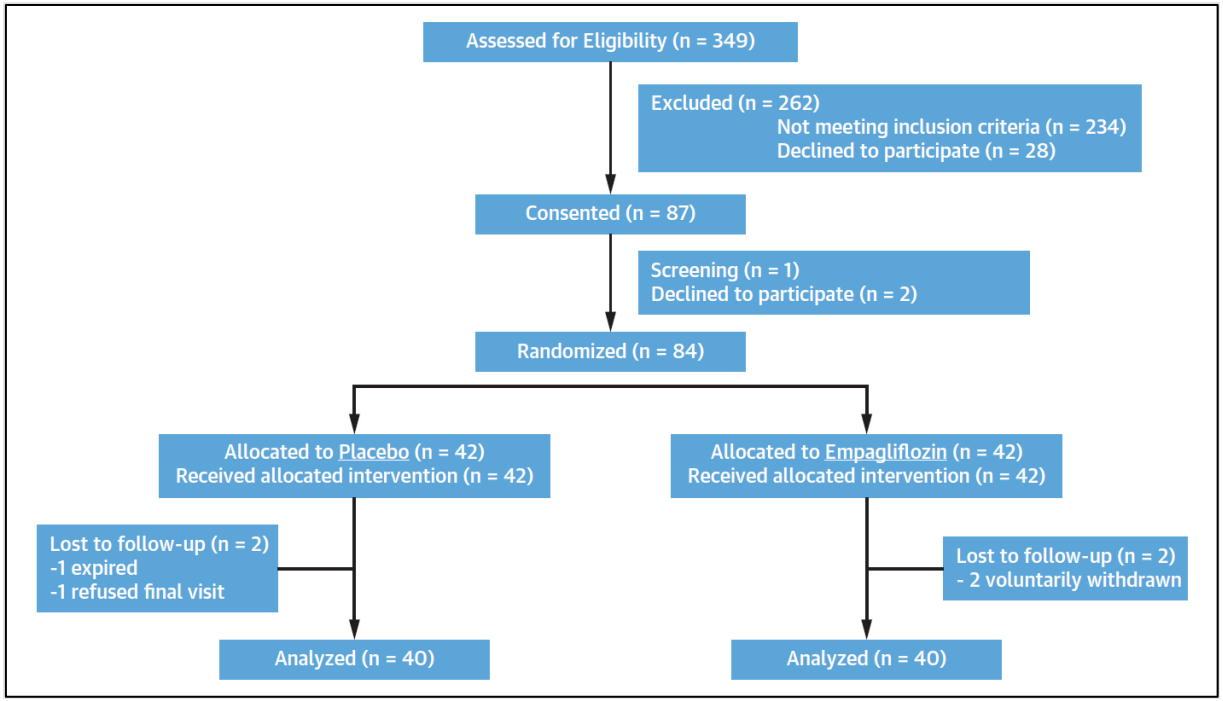


Abbildung 90: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPA-TROPISM
Quelle: (Santos-Gallego et al., 2021a)

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 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPEROR-Reduced

Studie: EMPEROR-Reduced

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)	A
(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b)	B
(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019)	C
Registereinträge	
(Clinicaltrials.gov, 2021d; Clinicaltrials.gov, 2021c)	D
(EU Clinical Trials Register, 2020b)	E
(ICTRP WHO, 2020c; ICTRP WHO, 2021)	F
Publikationen[a]	
(Euctr, 2016; Ctri, 2017; Euctr, 2018b; Packer et al., 2019; Packer et al., 2020; Zannad et al., 2020b; Anker et al., 2021; Butler et al., 2021; Clinicaltrials.gov, 2021d; Ferreira et al., 2021; Packer et al., 2021a; Packer et al., 2021b; Packer et al., 2021c)	G
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche	

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-G

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz.
A-G

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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
A-G

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A-G

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: MACE-3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Transitorische ischämische Attacke

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Zudem wurden die zum Endpunkt zählenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Hospitalisierung jeglicher Ursache

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Vorhofflimmern

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf allen randomisierten Patienten, bei denen die infrage kommende Erkrankung noch nicht aufgetreten ist (Patienten ohne Vorhofflimmern) weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Entwicklung eines Diabetes mellitus

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf allen randomisierten Patienten, bei denen die infrage kommende Erkrankung noch nicht aufgetreten ist (Patienten mit Prädiabetes) weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Renale Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) bzw. für den Endpunkt Neigung der eGFR auf dem Treated set“ (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-G

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Rücklaufquoten lagen zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 bei >70% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch nicht verstorben sind. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: KCCQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Rücklaufquoten lagen zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 bei >70% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch nicht verstorben sind. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-G

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-G

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf dem „Treated set“ (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben), weshalb das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt gilt.
A-G

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-G

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-G

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUGAR-DM-HF

Studie: SUGAR-DM-HF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
(NHS Greater Glasgow & Clyde und University of Glasgow 2020)	A
Registereinträge	
(Clinicaltrials.gov, 2020)	B
(EU Clinical Trials Register, 2020a)	C
(ICTRP WHO, 2020b; ICTRP WHO, 2020a)	D
Publikationen[a]	
(EUCTR, 2018a; Clinicaltrials.gov, 2020; Lee et al., 2021b; Lee et al., 2021a)	E
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche	

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-E

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.
A-E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS.
A-E

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS.
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS.
Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
Aufgrund der nur eingeschränkt verfügbaren Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung auf Studienebene als potentiell hoch eigestuft.
A-E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

A-E

Endpunkt: Sechs-Minuten-Gehstrecke

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

A-E

Endpunkt: KCCQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

A-E

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

A-E

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPA-TROPISM

Studie: EMPA-TROPISM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
(Badimon, 2020; Badimon, 2021)	A
(Badimon, 2017)	B
Registereinträge	
(Clinicaltrials.gov, 2021b; Clinicaltrials.gov, 2021a)	C
Publikationen[a]	
(Santos-Gallego et al., 2019; Santos-Gallego et al., 2020a; Santos-Gallego et al., 2020b; Clinicaltrials.gov, 2021a; Santos-Gallego et al., 2021a; Santos-Gallego et al., 2021b)	D
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche	

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch ein Web-basiertes System.
A-D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen keine konkreten Angaben vor.
A-D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
Die Randomisierung erfolgte durch ein Web-basiertes System.
Zur Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen keine konkreten Angaben vor.
Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor
Im Vergleich zur EMPEROR-Reduced Studie liegen weniger detaillierte Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation vor. Ansonsten gibt es keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
Aufgrund der nur eingeschränkt verfügbaren Informationen zur Umsetzung der Begleitmedikation wird die Möglichkeit für eine etwaige Verzerrung vor dem Hintergrund der Fragestellung auf Studienebene als potentiell hoch eigestuft.
A-D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

	Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.
A-D	

Endpunkt: Sechs-Minuten-Gehstrecke

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.

A-D

Endpunkt: KCCQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.
A-D

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das ITT-Set umfasst 84 Patienten (42 Patienten pro Behandlungsgruppe), aber aufgrund fehlender Daten (keine Imputationen) wurden in den Analysen der Endpunkte nur 80 Patienten (40 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt.
A-D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingestuft.
A-D

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: endpunktübergreifend; 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 Patientenanzahlen 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: