

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ertugliflozin (STEGLATRO®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 E

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	51
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	51
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	102
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	105
4.3.1.3.1.2	Kardiale und Zerebrale Morbidität– RCT	108
4.3.1.3.1.3	Renale Morbidität– RCT	135
4.3.1.3.1.4	Weitere Morbiditätspunkte - RCT	146
4.3.1.3.1.5	Hypoglykämien– RCT.....	185
4.3.1.3.1.6	Mikrovaskuläre Ereignisse – RCT	188
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	192
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	279
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	284
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	324
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	391
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	391
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	391
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	391
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	392
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	392
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	392
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	395
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	395
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	395
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	395
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	396
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	397
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	397
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	399
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	399
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	399
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	400
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	400
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	401
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	401
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	402
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	402
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	402
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	406
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	407
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	407

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	407
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	407
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	407
4.6	Referenzliste.....	409
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		415
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		419
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		421
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		423
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		433
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		458
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		474

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	28
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereigniszeitanalysen der Studie VERTIS CV	30
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (rekurrente Ereignisse) der Studie VERTIS CV	32
Tabelle 4-4: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS CV	33
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	52
Tabelle 4-7: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	60
Tabelle 4-8: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	65
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin gepoolt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin gepoolt) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-22: Leitliniensynopse Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2- Diabetes und ADA/EASD Konsensus Statement	94
Tabelle 4-23: Kardiovaskuläre Medikation zu Studienbeginn.....	98
Tabelle 4-24: Anpassung der antidiabetischen Studienmedikation im Studienverlauf.....	99
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-27: Operationalisierung von des Endpunkts Gesamtmortalität	105
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	107
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	108
Tabelle 4-32: Operationalisierung von kardialer und zerebraler Morbidität	108
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale und Zerebrale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	114
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	115
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	115
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	118

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	120
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	121
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	123
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	124
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	125
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	127
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	128
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	131
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	131
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	133
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	133
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-59: Operationalisierung von renaler Morbidität	135

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	137
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-64: Operationalisierung weiterer Morbiditätsendpunkte	146
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	148
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS).....	152
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)...	152
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS).	153
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	155
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	157
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	159
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS).....	163
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)..	163
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS).	164
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	166
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	168
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	170

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS).....	174
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)..	175
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)	175
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	177
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	179
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel APaT)	181
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	183
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	184
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien	185
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)	186
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)	187
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)	188
Tabelle 4-92: Operationalisierung mikrovaskulärer Komplikationen	189
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mikrovaskuläre Komplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin gepoolt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)	190
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin 5 mg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	190
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin 15 mg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	191
Tabelle 4-97: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	192
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	196

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	196
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT).....	197
Tabelle 4-102: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	199
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)	262
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4 -139 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	280
Tabelle 4-140: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	284
Tabelle 4-141: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	289
Tabelle 4-142: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 1).....	290
Tabelle 4-143: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 2).....	291
Tabelle 4-144: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 3).....	291
Tabelle 4-145: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	292
Tabelle 4-146: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	293
Tabelle 4-147: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	293
Tabelle 4-148: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	294
Tabelle 4-149: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	294
Tabelle 4-150: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	294
Tabelle 4-151: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 1).....	296
Tabelle 4-152: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 2).....	297
Tabelle 4-153: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 3).....	297
Tabelle 4-154: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) .	298

Tabelle 4-155: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	299
Tabelle 4-156: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	299
Tabelle 4-157: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	300
Tabelle 4-158: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	300
Tabelle 4-159: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	300
Tabelle 4-160: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 1).....	302
Tabelle 4-161: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 2).....	303
Tabelle 4-162: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 3).....	303
Tabelle 4-163: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	304
Tabelle 4-164: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	305
Tabelle 4-165: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	305
Tabelle 4-166: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	306
Tabelle 4-167: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	306
Tabelle 4-168: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt).....	306
Tabelle 4-169: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	307

Tabelle 4-170: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	308
Tabelle 4-171: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	309
Tabelle 4-172: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	309
Tabelle 4-173: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)	310
Tabelle 4-174: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	312
Tabelle 4-175: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	312
Tabelle 4-176: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	313
Tabelle 4-177: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	314
Tabelle 4-178: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	314
Tabelle 4-179: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg).....	315
Tabelle 4-180: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)...	316
Tabelle 4-181: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Nicht-Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	317
Tabelle 4-182: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)	317
Tabelle 4-183: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	318
Tabelle 4-184: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	318
Tabelle 4-185: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	320

Tabelle 4-186: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	320
Tabelle 4-187: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	321
Tabelle 4-188: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg).....	322
Tabelle 4-189: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg). 322	
Tabelle 4-190: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Nicht-Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) ...	323
Tabelle 4-191: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)	324
Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Ertugliflozin gepoolt).....	325
Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie (Ertugliflozin gepoolt).....	326
Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt).....	327
Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt).....	328
Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) ..	329
Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt).....	331
Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt)....	334
Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Ertugliflozin gepoolt) ...	337
Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt (Ertugliflozin gepoolt).....	338
Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin gepoolt).....	339

Tabelle 4-202: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin gepoolt).....	341
Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt).....	344
Tabelle 4-204: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin gepoolt)	345
Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin gepoolt)	346
Tabelle 4-206: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin gepoolt)	347
Tabelle 4-207: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg)	349
Tabelle 4-208: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg)	350
Tabelle 4-209: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg)	351
Tabelle 4-210: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 5 mg).....	352
Tabelle 4-211: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 5 mg).....	353
Tabelle 4-212: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg)	354
Tabelle 4-213: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg)	356
Tabelle 4-214: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5 mg).....	357
Tabelle 4-215: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Ertugliflozin 5 mg)	360
Tabelle 4-216: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)	361
Tabelle 4-217: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt (Ertugliflozin 5 mg).....	362

Tabelle 4-218: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)	363
Tabelle 4-219: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg).....	364
Tabelle 4-220: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg).....	364
Tabelle 4-221: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg)	365
Tabelle 4-222: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg).....	366
Tabelle 4-223: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg)	367
Tabelle 4-224: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg)	368
Tabelle 4-225: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg).....	369
Tabelle 4-226: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR (Ertugliflozin 5 mg).....	369
Tabelle 4-227: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR (Ertugliflozin 5 mg).....	370
Tabelle 4-228: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg)	371
Tabelle 4-229: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkte Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)	372
Tabelle 4-230: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Tödlicher Schlaganfall (Ertugliflozin 15 mg).....	373
Tabelle 4-231: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Ertugliflozin 15 mg).....	373
Tabelle 4-232: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse (Ertugliflozin 15 mg)	375
Tabelle 4-233: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg)	376

Tabelle 4-234: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 15 mg).....	377
Tabelle 4-235: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15 mg)	378
Tabelle 4-236: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg)	379
Tabelle 4-237: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15 mg).....	381
Tabelle 4-238: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 15 mg).....	384
Tabelle 4-239: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 15 mg).....	385
Tabelle 4-240: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 15 mg)	386
Tabelle 4-241: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 15 mg)	387
Tabelle 4-242: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg).....	388
Tabelle 4-243: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg).....	389
Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg).....	389
Tabelle 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	392
Tabelle 4-246: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	393
Tabelle 4-247: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	393
Tabelle 4-248: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	394
Tabelle 4-249: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	394
Tabelle 4-250: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	396
Tabelle 4-251: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	397
Tabelle 4-252: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	397

Tabelle 4-253: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
Tabelle 4-254: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	400
Tabelle 4-255: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	400
Tabelle 4-256: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	407
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	434
Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS CV	459

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	64
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie VERTIS CV	107
Abbildung 4-4 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE in der Studie VERTIS CV (ITT).....	112
Abbildung 4-5 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie VERTIS CV.....	112
Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE in der Studie VERTIS CV (FAS).....	117
Abbildung 4-7 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE plus in der Studie VERTIS CV	119
Abbildung 4-8 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Studie VERTIS CV.....	119
Abbildung 4-9 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV	122
Abbildung 4-10 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV	122
Abbildung 4-11 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV	123
Abbildung 4-12 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall in der Studie VERTIS CV	126
Abbildung 4-13 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall in der Studie VERTIS CV	126
Abbildung 4-14 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in der Studie VERTIS CV.....	127
Abbildung 4-15 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Studie VERTIS CV	129
Abbildung 4-16 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Studie VERTIS CV	130
Abbildung 4-17 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) in der Studie VERTIS CV	130
Abbildung 4-18 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt (Kreatinin) in der Studie VERTIS CV	138

Abbildung 4-19 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) in der Studie VERTIS CV	139
Abbildung 4-20 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod renaler Ursache in der Studie VERTIS CV	139
Abbildung 4-21 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse in der Studie VERTIS CV	140
Abbildung 4-22 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verdopplung der Serum-Kreatinin-Spiegel in der Studie VERTIS CV	140
Abbildung 4-23 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bestätigte Verdopplung der Serum-Kreatinin-Spiegel in der Studie VERTIS CV	141
Abbildung 4-24 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse mind. 90 Tage in der Studie VERTIS CV	141
Abbildung 4-25 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegel und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Studie VERTIS CV	142
Abbildung 4-26 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) in der Studie VERTIS CV	142
Abbildung 4-27 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % in der Studie VERTIS CV	143
Abbildung 4-28 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Studie VERTIS CV	143
Abbildung 4-29 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV	151
Abbildung 4-30 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV	162
Abbildung 4-31 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV	173
Abbildung 4-32 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV	182
Abbildung 4-33 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS CV	183
Abbildung 4-34 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS CV	184
Abbildung 4-35: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS CV	457

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (American Diabetes Association)
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Participants as Treated
BMI	Body-Mass-Index
CAC	Klinischer Beurteilungsausschuss (Clinical Adjudication Committee)
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	Customized MedDRA Query
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Kardiovaskulär (Cardiovascular)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
dFDR	Doppelte Falscherkennungsrate (Double False Discovery Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASD	Europäische Gesellschaft für Diabetesforschung (European Association for the Study of Diabetes)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ER	Unter Ausschluss der Notfallmedikation (Excluding Rescue Therapy)
ESC	Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen (European Society of Cardiology)
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	European Union-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDR	Falscherkennungsrate (False Discovery Rate)

Abkürzung	Bedeutung
FPG	Nüchtern-Plasmaglukose (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptid-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inklusive Notfallmedikation (Including Rescue Therapy)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Herzinfarkt (Myocardial Infarction)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Gesamtzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
n.a.	Nicht zutreffend
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	quaque die (einmal täglich)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ-2-Diabetes Mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VERTIS CV	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial
VERTIS SU	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety SulfonylUrea Trial
WHO	Weltgesundheitsorganisation (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.

Fragestellung

Am 14. Dezember 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV statt (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216). Gegenstand des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „**STEGLATRO®** bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes“

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14. Februar 2019 festgehalten.

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [1]) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

a1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Patienten individuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

a2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

b1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

b2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

c1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin

c2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

d1) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

d2) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

– Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid *oder* Dapagliflozin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zVT und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin (STEGLATRO®) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber der in Modul 3 festgelegten zVT.

STEGLATRO® ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Im vorliegenden Modul 4E werden im Speziellen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet.

Als zVT für Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde im Modul 3 eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo, bestimmt. Diese kann nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden [2]. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Die Bewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) und hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung

des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen).

Datenquellen

Alle Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden, bzw. für die MERCK & Co., Inc. sowie deren Konzerngesellschaften einschließlich MSD Sharp & Dohme GmbH regulatorischer Sponsor bzw. auf andere Weise finanziell beteiligt sind oder waren, sind Teil des vorliegenden Moduls 4E. Ferner wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane Library durchgeführt. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union-Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal vorgenommen. Des Weiteren wurden die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS bzw. AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Studie VERTIS CV mit dem Datenschnitt vom 16. März 2020 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Ergebnisse der Recherchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Ertugliflozin Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	SoC+Placebo	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte inkl. statistischer Analysepläne und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie „Evaluation of Ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial“ (VERTIS CV) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, Placebo-kontrollierte Studie. Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, behielten über den gesamten Studienverlauf ihre bis dahin eingestellte Medikation, also Standard of Care (SoC), bei. Die Randomisierung erfolgte zusätzlich zu SoC 1:1:1 in die Studienarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg und Placebo).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-4. Der Übersicht wegen werden im Dossier die Ergebnisse immer als Ertugliflozin gegenüber Placebo dargestellt, dabei handelt es sich immer um SoC + Ertugliflozin und SoC + Placebo. Als Hauptanalyse werden die Behandlungsgruppen mit 5 mg und 15 mg Ertugliflozin als eine gepoolte Population betrachtet.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereigniszeitanalysen der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV ^a	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Gesamtmortalität								
Gesamtmortalität ^f	5499	473 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	254 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,80; 1,08]	0,340
Morbidität								
Kardiale und zerebrale Morbidität^a								
MACE ^{e, f}	5499	735 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	368 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,88; 1,12]	0,900
Kardiovaskulärer Tod	5499	341 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,11]	0,385
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	5499	310 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,27]	0,662
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5499	157 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,76; 1,32]	0,986
MACE plus ^{f, g}	5499	823 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	439 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,82; 1,04]	0,183
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	5499	122 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ^f	5499	330 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	158 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,26]	0,674
Tödlicher Herzinfarkt	5499	25 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	10 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,60; 2,60]	0,555
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ^f	5499	185 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,660
Tödlicher Schlaganfall	5499	31 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,66; 2,51]	0,452
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^f	5499	444 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	250 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,75; 1,03]	0,108
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	5499	139 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	99 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,54; 0,90]	0,006
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)	5493	229 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2745	166 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,56; 0,83]	< 0,001
Renale Morbiditätⁱ								
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^{f, h}	5499	175 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	108 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,64; 1,03]	0,081
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{f, i}	5499	43 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	33 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,41; 1,02]	0,062
Tod renaler Ursache ^f	5499	2 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,313
Nierentransplantation / Dialyse ^f	5499	27 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,50; 1,83]	0,902
Nierentransplantation / Dialyse mind. 90 Tage ^f	5499	8 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	4 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,30; 3,30]	0,990
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^f	5499	169 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	106 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064

Studie: VERTIS CV ^a	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^{f,j}	5499	41 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	32 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,40; 1,01]	0,057
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45mL/min/1.73m ² ^{f,j}	5499	26 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,32; 0,99]	0,045
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1.73m ² ^{f,j}	5499	91 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,44; 0,82]	0,001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
g: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.
h: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache.
i: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
j: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SMQ: Standardised MedDRA Query

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

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (rekurrente Ereignisse) der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
MACE ^c	5499	735 (13,4)	886	2747	368 (13,4)	439	1,01 [0,90; 1,13]	0,893
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	444 (8,1)	539	2747	250 (9,1)	327	0,82 [0,72; 0,95]	0,006
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	140 (2,5)	200	2747	98 (3,6)	144	0,69 [0,56; 0,86]	<.001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
c: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall. Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Tabelle 4-4: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Morbidität				
Hypoglykämie				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	1312 (23,9)	713 (26,0)	0,92 [0,85; 0,99]	0,038
Schwere Hypoglykämien IR	79 (1,4)	49 (1,8)	0,81 [0,57; 1,15]	0,230
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
UE gesamt	4682 (85,2)	2349 (85,6)	1,00 [0,98; 1,02]	0,683
Schwerwiegende UE	1895 (34,5)	990 (36,1)	0,96 [0,90; 1,02]	0,160
Nicht-schwere UE	4503 (82,0)	2272 (82,8)	0,99 [0,97; 1,01]	0,376
Schwere UE	1711 (31,1)	878 (32,0)	0,97 [0,91; 1,04]	0,441
Therapieabbruch wegen UE	408 (7,4)	188 (6,8)	1,08 [0,92; 1,28]	0,339
UE gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse	4595 (83,7)	2306 (84,0)	1,00 [0,98; 1,02]	0,680
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1554 (28,3)	798 (29,1)	0,97 [0,91; 1,05]	0,460
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1385 (25,2)	706 (25,7)	0,98 [0,91; 1,06]	0,619
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	666 (12,1)	279 (10,2)	1,19 [1,05; 1,36]	0,008
Hypovolämie (CMQ) IR	236 (4,3)	106 (3,9)	1,11 [0,89; 1,39]	0,351
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	58 (1,1)	34 (1,2)	0,85 [0,56; 1,30]	0,457
Fraktur (adjudiziert) IR	171 (3,1)	84 (3,1)	1,02 [0,79; 1,32]	0,896
Pankreatitis (adjudiziert) IR	15 (0,3)	9 (0,3)	0,83 [0,36; 1,90]	0,664
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	13 (0,2)	16 (0,6)	0,41 [0,20; 0,84]	0,012
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	12 (0,2)	8 (0,3)	0,75 [0,31; 1,83]	0,526
Ketoazidose (adjudiziert) IR	17 (0,3)	1 (0,0)	8,50 [1,13; 63,80]	0,012
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	231 (4,2)	129 (4,7)	0,89 [0,72; 1,10]	0,301
Fournier Gangrän (PT) IR	2 (0,0)	1 (0,0)	1,00 [0,09; 11,02]	1,000
Amputation IR	85 (1,5)	34 (1,2)	1,25 [0,84; 1,85]	0,268
Periphere Revaskularisation IR	84 (1,5)	49 (1,8)	0,86 [0,60; 1,21]	0,385
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)				
	Ertugliflozin gepoolt (N ^e =3863)	Placebo (N ^e =1901)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	184 (4,8)	22 (1,2)	4,12 [2,65; 6,38]	<0,001

<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)</i>					
		Ertugliflozin gepoolt (N^f=1630)	Placebo (N^f=844)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	p-Wert^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR		113 (6,9)	20 (2,4)	2,93 [1,83; 4,67]	<0,001
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich) f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich) CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query					

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,93 [0,80; 1,08]; p = 0,340) zwischen den Behandlungsgruppen. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,88; 1,12]; p = 0,900), MACE (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,90; 1,13]; p = 0,893) und MACE plus (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,82; 1,04]; p = 0,183) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,77; 1,11]; p = 0,385), kombinierter Endpunkt Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,26]; p = 0,674), Tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,60; 2,60]; p = 0,555) und Nicht-tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,27]; p = 0,662), sowie für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,82; 1,37]; p = 0,660), Tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-

KI]: 1,29 [0,66; 2,51]; $p = 0,452$) und Nicht-tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]; $p = 0,986$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; $p = 0,008$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,75; 1,03]; $p = 0,108$) zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p = 0,006$) und Schwere Herzinsuffizienz (Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) cardiac failure) (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; $p < 0,001$), sowie für Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,72; 0,95]; $p = 0,006$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$) liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor.

Renale Morbidität

Für die kombinierten renalen Endpunkte (Kreatinin) (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,64; 1,03]; $p = 0,081$) und (Kreatinin Sensitivität) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,41; 1,02]; $p = 0,062$) sowie für die entsprechenden Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für die Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,99]; $p = 0,045$) sowie für die Bestätigte Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; $p = 0,001$) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse untermauern eine nephroprotektive Wirkung von Ertugliflozin. Diese ist besonders hervorzuheben, da bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes ein zunehmender Verlust der Nierenfunktion im Verlauf der Erkrankung einsetzt. Dieser kann allmählich bis zur chronischen Niereninsuffizienz und schließlich zur Dialysepflicht führen. Einer Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenzuwirken hat daher eine hohe Bedeutung.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL IR}$ (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]; $p = 0,038$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor. Bei dem Endpunkt Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe benötigen (IR) (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,57; 1,15]; $p = 0,230$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für alle Endpunkte der Morbidität wurde die mediane Ereigniszeit sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse).

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) gesamt (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (Customized MedDRA Query (CMQ) Inklusive Notfallmedikation [Including Rescue Therapy, IR]) (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,19 [1,05; 1,36]; $p = 0,008$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,18 [2,69; 6,49]; $p < 0,001$), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,82 [1,76; 4,53]; $p < 0,001$) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 8,50 [1,13; 63,80]; $p = 0,012$) zuungunsten von Ertugliflozin. Die Betrachtung der Renalen Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,84]; $p = 0,012$) ergeben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Die auftretenden AEOSI, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannten AEOSI. Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS CV zeigen in der Gesamtschau einen **Beleg für einen**

beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber Placebo bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS CV weist bei mehreren patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo auf. Diese Endpunkte sind Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schwere Herzinsuffizienz, sowie Bestätigte Verdopplung des Serum Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Bestätigte Reduktion der eGFR um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL}$. Die rekurrenten Analysen zum kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) sowie zum Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) belegen über einen langen Zeitraum hinweg den beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber Placebo. Statistisch signifikante Unterschiede in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Ertugliflozin stimmen in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und die bekannten Nebenwirkungen sind gut behandelbar.

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin (STEGLATRO®) bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber der in Modul 3 festgelegten zVT.

Patientenpopulation, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Am 14. Dezember 2018 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV statt (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216). Gegenstand des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zVT für das Anwendungsgebiet „STEGLATRO® bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes“

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14. Februar 2019 festgehalten.

Im Zuge des Beratungsgesprächs am 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [1]) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

a1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Patienten individuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

a2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

b1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

b2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei

blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

c1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin

c2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

d1) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

d2) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid *oder* Dapagliflozin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zVT und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht von MSD auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

Patientenpopulation

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wird folgendes Anwendungsgebiet betrachtet [3]:

STEGLATRO® ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Im vorliegenden Modul 4E werden im Speziellen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ist Ertugliflozin und wird folgendermaßen angewendet [3]:

„Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden.“

Vergleichstherapie

Als zVT für Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde im Modul 3 eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, SoC, sowie Placebo, bestimmt. Die Hintergrundtherapie kann nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden [2]. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt. Dabei ist zu beachten, dass Patienten, die Ertugliflozin bekommen ebenfalls eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie über den gesamten Studienverlauf beibehalten.

Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte sind im Allgemeinen Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) (Tabelle 4-6).

Studientypen

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko werden RCT als Studien der Evidenzstufe I gemäß Evidenzklassifizierung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 berücksichtigt.

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.

Für die systematische Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Prüfintervention, der Vergleichsintervention, patientenrelevanter Endpunkte, des Studientyps, der Behandlungsdauer und des Publikationstyps (siehe Tabelle 4-5) formuliert.

Es wird die bewertungsrelevante Patientenpopulation berücksichtigt, die erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko umfasst.

Ertugliflozin ist die zu prüfende Intervention. Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich und kann auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist und die Patienten 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen [3].

Die zVT für Ertugliflozin im Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, SoC, sowie Placebo. Diese kann nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden. Dabei ist zu beachten, dass Patienten, die Ertugliflozin bekommen ebenfalls eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie über den gesamten Studienverlauf beibehalten.

Es werden RCT eingeschlossen, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse berichten.

Die Studiendauer bzw. die Behandlungsdauer wird auf 24 Wochen oder mehr eingegrenzt, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten [4].

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Ertugliflozin Anwendung gemäß Zulassung	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	SoC+Placebo	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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 systematischen bibliografischen Literaturrecherchen nach relevanten Studien erfolgten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane Library. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken, getrennt nach Indikation, Intervention und – im Falle von EMBASE und MEDLINE – nach Studientyp, aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wurde für die Datenbank EMBASE der Filter nach Wong *et al.* zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet [5]. Für die MEDLINE-Recherche mittels PubMed wurde der Filter „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format“ aus dem Cochrane-Handbuch in der Version 6.0 verwendet [6]. Bei der Recherche in der Cochrane Library wurden nur Treffer aus der Kategorie „Trials“ berücksichtigt und exportiert. Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsdatums oder der Sprache. Für die Suche in MEDLINE wurde die Oberfläche von PubMed, für EMBASE die Oberfläche des Anbieters Elsevier und für die Cochrane Datenbank die Oberfläche der Cochrane Library verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

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/arszneimittel-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 nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie über das ICTRP Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Bei den Suchen für das zu bewertende Arzneimittel wurde nach der Intervention Ertugliflozin gesucht. Eine Recherche über das Suchportal der EMA „Clinical Data“ und das AMIS/AMICE nach der Intervention Ertugliflozin wurde ebenfalls durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer in den Studienregistern sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. 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.

Die Suche auf der Website des G-BA nach der Intervention Ertugliflozin wurde durchgeführt.

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt in die Literaturverwaltungs-Software Endnote X8 importiert und um mögliche Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Zwei Reviewer bewerteten voneinander unabhängig, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant waren. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) hinsichtlich deren Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Durch die Studienregistersuchen identifizierte, aber ausgeschlossene, Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien auf der Website des G-BA

Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA wurde mit den Ergebnissen der Suchen in den Literaturdatenbanken und den Studienregistern verglichen, um zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten Studien aus den Literaturdatenbanken und den Studienregistern zu finden.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte inkl. Analysepläne und/oder Studienprotokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht, Studienprotokoll und der statistische Analyseplan herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT Flow Diagramm dargestellt.

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.

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

³ 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.

⁴ 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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-16 und Tabelle 4-19 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [7]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [8].

Die folgende Tabelle 4-6 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert. Die Operationalisierung ist bei den jeweiligen Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	- Gesamtmortalität
Morbidität ^a	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiale und zerebrale Morbidität <ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes Endpunkt MACE bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskulärer Tod ○ Nicht-tödlicher Herzinfarkt ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall - Kombiniertes Endpunkts MACE (rekurrent) - Kombiniertes Endpunkt MACE plus bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskulärer Tod ○ Nicht-tödlicher Herzinfarkt ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall ○ Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz - Kombiniertes Endpunkt Herzinfarkt bestehend aus Tödlicher und Nicht-tödlicher Herzinfarkt - Kombiniertes Endpunkt Schlaganfall bestehend aus Tödlicher und Nicht-tödlicher Schlaganfall - Kombiniertes Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bestehend aus den Einzelkomponenten Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz - Kombiniertes Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) - Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) - Renale Morbidität <ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes renaler Endpunkt (Kreatinin) bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod renaler Ursache ○ Nierentransplantation/Dialyse ○ Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels - Kombiniertes renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod renaler Ursache ○ Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage ○ Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels (adjudiziert) - Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Kombiniertes renaler Endpunkt (eGFR) bestehend aus den Einzelkomponenten

Endpunktkategorien	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % ○ Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage ○ Tod renaler Ursache <ul style="list-style-type: none"> - Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m² <ul style="list-style-type: none"> - Weitere Morbiditätsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des HbA1c-Wertes - Veränderung des Körpergewichts - Veränderung des systolischen Blutdrucks - Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie - Hypoglykämien - Mikrovaskuläre Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Retinopathie IR - Neuropathie IR
Unerwünschte Ereignisse ^a	<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse - Schwerwiegend Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse - Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI)^b <ul style="list-style-type: none"> - AEOSI gesamt - Schwerwiegende AEOSI - Nicht-schwere AEOSI - Schwere AEOSI
<p>a: Die Erhebungszeitpunkte waren zu Woche 1, 3, 6, 9, 12, 18, 26, 32, 39, 45, 52, 65, 78, 91, 104, bei Studienabbruch und Follow-up.</p> <p>b: Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen (männlich oder weiblich), Hypovolämien, Venöse thromboembolische Ereignisse, Fraktur, Pankreatitis, Renale Ereignisse, Akutes Nierenversagen, Hepatische Ereignisse, Ketoazidose, Fournier Gangrän, Amputation, Periphere Revaskularisation</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; PT: preferred term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse</p>	

Gesamtmortalität

Ein essentielles Therapieziel bei Patienten mit T2DM ist die Verringerung der Mortalität [9]. Dieser zentrale Endpunkt wird sowohl durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [7; 8].

Kardiale und zerebrale Morbidität (MACE, MACE plus, Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)

Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln in Folge ihrer Diabeteserkrankung makrovaskuläre Komplikationen, die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten [9]. Besonders relevant für die Patienten ist es daher, das kardiovaskuläre Risiko durch die Einnahme der blutzuckersenkenden Medikation nicht weiter zu erhöhen. Aus diesem Grund müssen neu zugelassene Antidiabetika seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [10]. Therapieempfehlungen internationaler Fachgesellschaften wie der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA), der Europäischen Gesellschaft für Diabetesforschung (European Association for the Study of Diabetes, EASD) und der Europäischen Fachgesellschaft der Kardiologen (European Society of Cardiology, ESC) haben die Vermeidung von Folgeerkrankungen wie Herz- bzw. Niereninsuffizienz als Therapieziele für Patienten mit T2DM aufgenommen [11; 12]. Unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Evidenz werden auch in der aktuellen Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Patienten mit einem T2DM die primäre Risikoreduktion für bestimmte kardiovaskuläre und renale Ereignisse durch die Gabe von Medikamenten als wichtiges Therapieziel hervorgehoben [9].

Die Endpunkte MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurden bereits in früheren Verfahren von G-BA und IQWiG akzeptiert und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [13-15]. Bei dem kombinierten Endpunkt MACE plus handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus dem kombinierten Endpunkt MACE mit den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall plus zusätzlich der Einzelkomponente Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zusammensetzt. Da MACE in der Vergangenheit bereits akzeptiert wurde und sich im Vergleich zu MACE plus nur bei der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris unterscheidet, diese aber als patientenrelevant anzusehen ist, gilt auch für den kombinierten Endpunkt MACE plus, dass er relevant für Patienten ist.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin am 14.12.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-215), dass in der Indikation T2DM „insbesondere die Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität als patientenrelevant erachtet“ wird [2].

Renale Morbidität (Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin und Kreatinin Sensitivität), Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse, Dialyse mind. 90 Tage, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Anhaltende Reduktion der $eGFR$ um 40 %, Anhaltende Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Nierenerkrankungen zählen zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen des T2DM und treten bei ca. 40 % der Patienten auf [16]. Eine Reduktion dieser führt zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und zur Verlängerung des Überlebens. Aus diesem Grund sind die renalen Endpunkte als patientenrelevant anzusehen. Die Endpunkte Anhaltende Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Nierentransplantation/Dialyse für mind. 90 Tage, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Tod renaler Ursache wurden in der Vergangenheit bereits als patientenrelevante Endpunkte von IQWiG und G-BA akzeptiert [17].

Veränderung des HbA1c-Wertes

Das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c) liefert eine gute Abbildung der mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 bis 12 Wochen und ist einer der wichtigsten Parameter zur Diagnose und Kontrolle des T2DM [18]. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA1c-Wert, ist laut NVL ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM, um so eine Reduktion von Folgeerkrankungen zu erzielen [9]. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle und die damit einhergehende Reduktion von Folgeerkrankungen stellt somit für Patienten mit T2DM eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist damit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Veränderung des Körpergewichts

Neben der Einstellung des Glukosestoffwechsels beeinflussen weitere somatische Parameter wie Körpergewicht maßgeblich den Verlauf der Diabetes-Erkrankung. Eine mit der blutzuckersenkenden Intervention verbundene Gewichtszunahme ist für viele T2DM-Patienten bedeutsam, da diese Patienten häufig bereits unter Übergewicht bzw. Adipositas leiden [9; 19; 20]. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der konstatiert, dass „die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen [...] im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden [muss]“ [21].

Darüber hinaus präferieren Patienten mit T2DM diejenigen Therapien, welche sich nicht negativ auf das Körpergewicht auswirken [22-25]. Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ als relevant für Patienten mit T2DM dargestellt.

Veränderung des systolischen Blutdrucks

Weitere somatische Parameter wie Blutfette und Blutdruck beeinflussen maßgeblich den Verlauf der Diabetes-Erkrankung. Sie dienen der Therapiesteuerung und sollen daher im Rahmen individueller Therapiestrategien möglichst mitberücksichtigt werden [9]. Insbesondere eine arterielle Hypertonie – eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten mit T2DM – kann, wenn unzureichend behandelt, signifikant zur erhöhten Mortalität und zum Auftreten von

mikro- und makrovaskulären Komplikationen beitragen. Je nach Alter der Patienten und ggf. bereits vorhandener vaskulärer Komplikationen ist eine möglichst gute Einstellung der Blutdruckwerte sinnvoll und notwendig. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks stellt durch die bedingte Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen einen patientenrelevanten Endpunkt dar [26].

Hypoglykämien

Arzneimittelinduzierte Hypoglykämien sind mit einer Vielzahl an negativen Konsequenzen assoziiert [27]:

- Das Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden, korreliert eng mit dem HbA1c-Wert. So stellen niedrige HbA1c-Werte einen sensitiven Prädiktor für wiederkehrende, häufig durch Patienten, Angehörige oder Pflegepersonal nicht bemerkte, Unterzuckerungen dar.
- Insbesondere ältere Patienten sind besonders gefährdet, da diese die Symptome oftmals fehlinterpretieren. Die typischen Symptome einer Unterzuckerung, wie z. B. Zittern oder Schwindel, die zu einem Gefühl der Hilflosigkeit führen, werden häufig nicht mit Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen zurückgeführt. Ebenso wurden Hypoglykämien in Zusammenhang mit Herzinfarkten oder Schlaganfällen gebracht. Hier gilt es insbesondere, neben den betroffenen Patienten auch Familienmitglieder sowie das Pflegepersonal zu sensibilisieren und zu schulen.
- Eine anhaltende Hypoglykämie führt zu einer irreversiblen Schädigung des Gehirns und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Insbesondere die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch gibt es Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.

Das essentielle Ziel einer effektiven Therapie der T2DM-Erkrankung ist die möglichst langfristige Senkung des Glukoseanteils im Blut bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen [9]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da – aus der Perspektive der Kostenträger des Gesundheitssystems – Hypoglykämien ebenfalls zu hohen Versorgungskosten durch die Inanspruchnahme von (intensiv-)medizinischer Betreuung oder durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall beitragen [28].

Das Auftreten von Hypoglykämien (im Sinne einer abnormal niedrigen Glukosekonzentration im Plasma) ist mit einer Vielzahl an negativen organischen, neuroglykopenischen sowie verhaltens- und stimmungsbezogenen Symptomen assoziiert, welche, je nach Schweregrad, die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen können [29; 30]. Insbesondere die Auswirkungen von schweren hypoglykämischen Ereignissen auf das kardiovaskuläre System und eine erhöhte Mortalitätsrate werden in der Literatur hervorgehoben [31; 32].

Aus Sicht der betroffenen T2DM-Patienten sind hypoglykämische Ereignisse unbedingt zu vermeiden, da neben den Auswirkungen einer symptomatischen Hypoglykämie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere auch die Furcht vor einem niedrigeren Gesundheitsstatus und mentaler sowie physischer Gesundheit einhergeht [24; 33]. Somit führt die Verringerung der Inzidenz und des Schweregrades von Hypoglykämien zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – einen vom G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt [34].

Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie

Der Beginn einer Insulintherapie wird laut der Therapieempfehlung von ADA und EASD erst nach dem Ausschöpfen von oralen Antidiabetika und später Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1) Antagonisten empfohlen [11]. Die zusätzliche Gabe von Insulin zeigt also ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung an. Die Insulintherapie geht mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einher, welches wie oben beschrieben eine schwerwiegende Beeinträchtigung für die Patienten darstellt. Auch die mit einer Insulinbehandlung verbundene häufige Gewichtszunahme ist wie oben beschrieben bedeutsam. Zudem stellen häufige Blutzuckermessungen und die Injektion des Insulins eine Belastung für die Patienten dar [35]. Die Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ist somit als patientenrelevant anzusehen und wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA akzeptiert [17].

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten Unerwünschte Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [8]. Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende, Schwere und Nicht-Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse und Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse dargestellt. Zusätzlich werden Unerwünschte Ereignisse gesamt (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere und Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für einzelne SOC - kodiert nach MedDRA Version 22.1 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-7 genannten Kriterien.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere und Nicht-schwere AEOSI als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Intention-to-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (MACE) und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt (Veränderung des HbA1c, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks). Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen der Endpunkte MACE, Veränderung des HbA1c-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des systolischen Blutdrucks herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patienten werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse herangezogen.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analyseverfahren innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analyseverfahren des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analyseverfahren des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

In der Studie VERTIS CV erfolgte die Stratifizierung für Patienten, die vor dem Amendment 1 randomisiert wurden nach Sub-Studie und geographischer Region, für Patienten, die nach dem Amendment 1 randomisiert wurden, nur nach der geographischen Region.

Dichotome Endpunkte

Die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse wird mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH) ausgewertet. Zum Vergleich dieser Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen wird das RR mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch einen verblindeten klinischen Beurteilungsausschuss (Clinical Adjudication Committee, CAC).

Kontinuierliche Endpunkte

Für die Endpunkte Veränderung des Hb1Ac-Wertes, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des systolischen Blutdrucks werden die Mittelwertdifferenz auf dem Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) Modell berechnet. Das cLDA Modell beinhaltet die festen Effekte Behandlung, Zeit, Baseline eGFR und die Interaktion Zeit und Behandlung. Die Zeit wurde als kategoriale Variable in das Modell mit aufgenommen.

Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen ($p < 0,05$) wird darüber hinaus die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist

Endpunkte mit Time-to-Event (TTE) Analysen

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik, Score-Test, im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für rekurrente Ereignisse (MACE, Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) wird das Anderson-Gill-Modell verwendet, das eine Erweiterung des Cox-Proportional-Hazard-Modells darstellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-7 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-7: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <i>und</i> Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere und Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patienten in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der Falscherkennungsrate (False Discovery Rate, FDR)-Methodik [36] bzw. auf Ebene der PT anhand der doppelten Falscherkennungsrate (Double False Discovery Rate, dFDR)-Methodik [37] berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der Unerwünschte Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Auswertungen über den Studienverlauf

Für die Analyse der Endpunkte Veränderung des Hb1Ac-Wertes, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des systolischen Blutdrucks wird zusätzlich zur Analyse mittels der cLDA Methode eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf herangezogen. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inklusive erstes und drittes Quartil), sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ 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.

⁶ 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.

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

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Folgenden werden Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen anhand der VERTIS CV auf Basis der gepoolten Dosierung von Ertugliflozin (5 mg und 15 mg) getroffen. Die Ergebnisse der Einzeldosierungen werden als Sensitivitätsanalyse ergänzend dargestellt. Die Analysemethoden bleiben dabei im Vergleich zu den gepoolten Daten gleich.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der VerFO des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht und Region durchgeführt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären kombinierten Endpunkt MACE auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität und Unerwünschte Ereignisse zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt und Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse und Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse:
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [8]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-1).

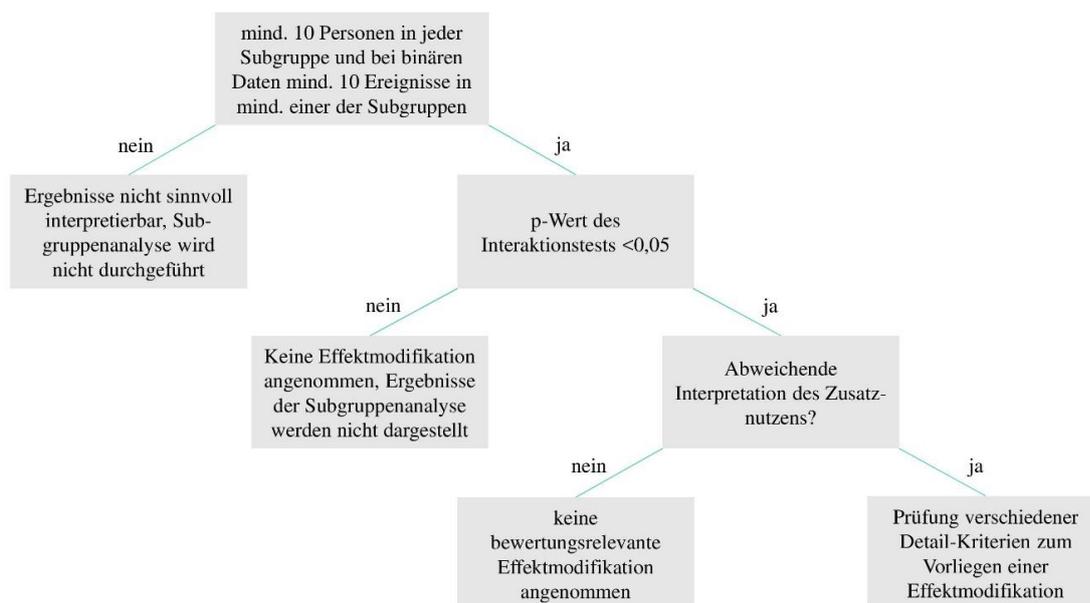


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die nachfolgenden Kriterien erfüllt sind – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-8: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Ertugliflozin (gepoolt)		SOC	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄

b: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; SOC: Standard of care; TTE: Time-to-Event

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert und Kohorte als Covariate. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood Ratio Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest

($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [38; 39]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC / PT werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Region (Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) Stratum A vs. Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle Endpunkte das Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR < 60 vs. 60 bis < 90 vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m²) und eine Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja vs. Nein) als Subgruppe untersucht.

Die prä-spezifizierten Subgruppenanalysen für den primären kombinierten Endpunkt MACE werden zudem durchgeführt und im Folgenden dargestellt:

- Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)
- Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Ja vs. Nein)
- Ausgangswert HbA1c (< 8,5 % vs. ≥ 8,5 %)
- Ausgangswert Body-Mass-Index (BMI) (< 30 and ≥ 30 kg/m²)
- Begleitmedikation zu Beginn (Statine vs. Ezetimib vs. ASS/Plättchen-Hemmer vs. Diuretika vs. Beta Blocker vs. Kalziumantagonisten vs. Mineralokortikoidrezeptor Antagonisten vs. Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS)-Hemmer vs. Insulin vs. Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Hemmer vs. Metformin vs. Sulfonylharnstoff vs. GLP- 1 Agonisten)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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).*

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Ertugliflozin gegenüber SOC identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-8835-001 VERTIS RENAL	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo qd
MK-8835-002 VERTIS SU	Ja	Ja	Abgeschlossen	104 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Glimepirid 1 mg qd bis zu 8 mg qd entsprechend lokaler Zulassung oder maximal tolerierter Dosis Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd während der Studiendauer fort.
MK-8835-003 VERTIS MONO	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	Phase A (26 Wochen): - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo Phase B (26 Wochen): - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Metformin 1.000 bis 2.000 mg qd Im Kontrollarm erhielten Patienten ohne Notfalltherapie in Phase A Metformin in Phase B.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-8835-004 VERTIS CV	Nein ^a	Ja	Abgeschlossen	6,1 Jahre	- Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo qd Alle Patienten setzten ihre vorherige antidiabetische Therapie fort.
MK-8835-005 VERTIS FACTORIAL	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd + Sitagliptin 100 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd + Sitagliptin 100 mg qd - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Sitagliptin 100 mg qd Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd während der Studiendauer fort.
MK-8835-006 VERTIS SITA2	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo qd Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd und Sitagliptin 100 mg qd während der Studiendauer fort.
MK-8835-007 VERTIS MET	Ja	Ja	Abgeschlossen	104 Wochen	Phase A (26 Wochen): - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo Phase B (78 Wochen): - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Glimepirid 1 mg qd bis zu 8 mg qd entsprechend lokaler Zulassung oder maximal tolerierter Dosis Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd während der Studiendauer fort.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-8835-012 VERTIS ASIA	Nein	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd während der Studiendauer fort.
MK-8835-016	Ja	Nein (Pfizer)	Abgeschlossen	12 Wochen	- Ertugliflozin 1 mg qd - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 10 mg qd - Ertugliflozin 25 mg qd - Sitagliptin 100 mg qd - Placebo qd Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin während der Studiendauer fort (Maximaldosis bis zu 2.500 mg qd oder bis zu 3.000 mg qd entsprechend lokaler Zulassung).
MK-8835-017 VERTIS SITA	Ja	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg qd + Sitagliptin 100 mg qd - Ertugliflozin 15 mg qd + Sitagliptin 100 mg qd - Placebo qd
MK-8835-042	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 Wochen	- Ertugliflozin 1 mg qd - Ertugliflozin 5 mg qd - Ertugliflozin 25 mg qd - Hydrochlorothiazid 12,5 mg qd - Placebo qd Alle Patienten setzten ihre vorherige antidiabetische Therapie während der Studiendauer fort.
MK-8835-058 ERADICATE -HF	Nein	Nein ^b	Laufend	12 Wochen	- Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo qd

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-8835-063 ERTU-GLS	Nein	Nein ^b	Laufend	24 Wochen	- Ertugliflozin 5 mg - Placebo Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin und/oder DPP4-Inhibitoren während der Studiendauer fort (entsprechend lokaler Zulassung).
MK-8835-066 ATTACC	Nein	Nein ^b	Abgebrochen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg qd und/oder Ertugliflozin 5 mg qd + Ärzte wurden entsprechend der kanadischen Diabetes-Leitlinie geschult + Ärzte wurden im Hinblick auf eine patientenindividuelle Therapie geschult - Sitagliptin 100 mg qd und/oder Ertugliflozin 5 mg qd + Ärzte wurden entsprechend der kanadischen Diabetes-Leitlinie geschult Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin ≥ 1.500 mg qd während der Studiendauer fort.
MK 8835-064 ROCKIES	Nein	Nein ^b	Laufend	4 Wochen ^c	- Ertugliflozin 15 mg qd - Placebo Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin und/oder Sulfonylharnstoff während der Studiendauer fort.
NCT 03640221	Nein	Nein ^b	Abgebrochen ^d	12 Wochen	- Ertugliflozin 15 mg qd - Hydrochlorothiazid 12,5 mg qd Alle Patienten setzten ihre stabile Dosis Metformin während der Studiendauer fort.
MK 8835-068 EMMED-HF	Nein	Nein ^b	Laufend	12 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo
MK 8835-071	Nein	Nein ^b	Laufend	52 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EFFORT					
MK 8835-072	Nein	Nein ^b	Laufend	6 Wochen ^c	- Ertugliflozin 15 mg qd - Metolazon - Placebo
MK 8835-073 VERTISAL	Nein	Nein ^b	Laufend	52 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo
MK 8835-074 ERASE	Nein	Nein ^b	Laufend	52 Wochen ^c	- Ertugliflozin 5 mg qd - Placebo

a: Als Auflage von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert.
b: Investigator Initiated Study.
c: Cross-Over-Studie: zwei konsekutive Behandlungsperioden zu je 4 Wochen unterbrochen von einer 6-wöchigen Auswaschphase
d: Studie wurde nicht begonnen.
qd: quaque die (einmal täglich)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 14. September 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835-001 VERTIS RENAL	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-002 VERTIS SU	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-003 VERTIS MONO	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-005 VERTIS FACTORIAL	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-006 VERTIS SITA2	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-007 VERTIS MET	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-012 VERTIS ASIA	Patientenpopulation (Nicht E1)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8835-016	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK-8835-017 VERTIS SITA	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-042	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK-8835-058 ERADICATE-HF	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK-8835-063 ERTU-GLS	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK-8835-066 ATTACC	Patientenpopulation (Nicht E1)
ROCKIES	Behandlungsdauer (Nicht E6)
NCT 03640221	Studie wurde nicht begonnen.
MK 8835-068 EMMED-HF	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK 8835-071 EFFORT	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK 8835-072	Behandlungsdauer (Nicht E6)
MK 8835-073 VERTISAL	Patientenpopulation (Nicht E1)
MK 8835-074 ERASE	Patientenpopulation (Nicht E1)

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.

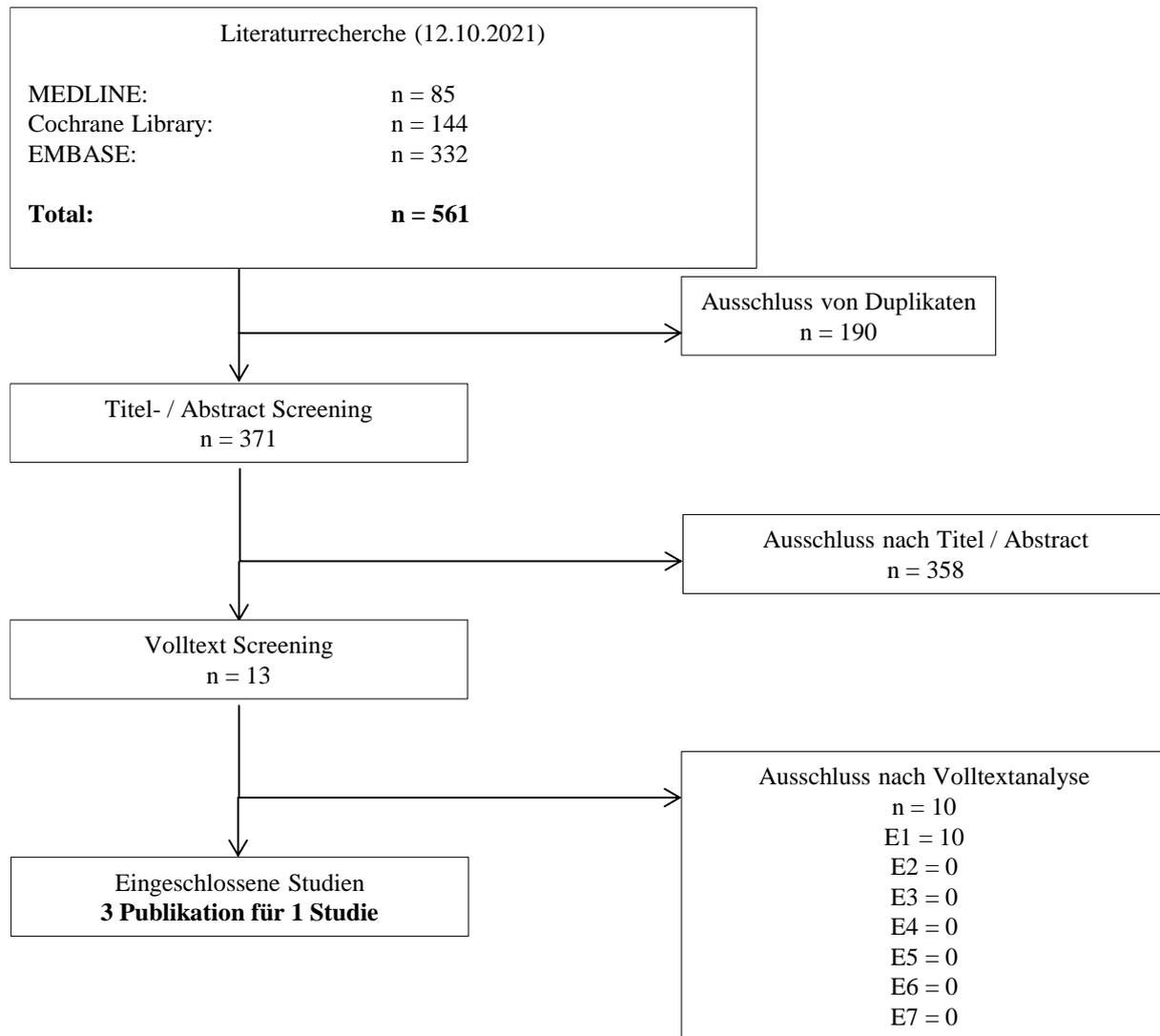


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 12. Oktober 2021 durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit Ertugliflozin ergab insgesamt 561 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate ($n = 190$) wurden die verbleibenden 371 Publikationen gemäß den prädefinierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden insgesamt 358 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 13 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 13 Publikationen erfüllten 3 Publikationen für 1 Studie die Einschlusskriterien (Abbildung 4-2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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 4-9) 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 4-11: 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)
VERTIS CV	ct.gov: [40] EUCTR: [41] ICTRP: [42; 43]	ja	ja	abgeschlossen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 20. Oktober 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 4-9) 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 4-12: 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)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie auf der Website des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 25. Oktober 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 4-13: 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 (ja/nein [Zitat])
VERTIS CV	nein ^e	ja	nein	ja [44]	ja [40-43]	ja [45-47]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p> <p>e: Als Auflage von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-14: 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
VERTIS CV	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM und erhöhtem CV Risiko: Patienten im Alter ≥40 Jahre mit nachgewiesener CV-Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • koronare Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt) • koronare Gefäßkrankheit (koronare Revaskularisation) • ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall) oder • periphere Gefäßkrankheit (periphere vaskuläre Erkrankung; ABU <0,85 plus Claudicatio-Symptome; oder Amputation, peripherer Bypass oder Angioplastie 	<u>Studienpopulation:</u> Ertugliflozin 5 mg (N = 2752) Ertugliflozin 15 mg (N = 2747) Placebo (N = 2747) jeweils zusätzlich zu einer patienten-individuellen Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (SoC)	<u>Studiendauer:</u> 6,1 Jahre <u>Datenschnitte:</u> Finaler Datenschnitt: 16. März 2020	<u>548 Studienzentren in 34 Ländern:</u> Argentinien (21), Australien (13), Bosnien und Herzegowina (15), Bulgarien (13), Kanada (17), Kolumbien (7), Kroatien (12), Tschechien (5), Georgien (21), Griechenland (5), Hong Kong (7), Ungarn (13) Israel (14), Italien (9), Republik Korea (9), Lettland (2), Litauen (6), Mexiko (8), Niederlande (2), Neuseeland (4), Philippinen (11), Polen (27), Rumänien, Russland (27), Serbien (7), Slowakei (11), Südafrika (22) Schweden (8), Taiwan (10),	<u>Primärer Endpunkt:</u> MACE <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Kardiale und zerebrale Morbidität Renale Morbidität Weitere Morbiditätsendpunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks, Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie) Hypoglykämien Mikrovaskuläre Komplikationen Unerwünschte Ereignisse

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

<p>nach Durchblutungs- störung)</p>	<p>Thailand (5), Türkei (3), Ukraine (36), Vereinigtes Königreich (19) und USA (143).</p> <p><u>Studienperiode:</u> 13. November 2013 – 27. Dezember 2019 abgeschlossen</p>
<p>CV: kardiovaskulär; HbA1c: ITT: Intention-to-Treat; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; N: Gesamtzahl der Patienten; RCT; Randomized Controlled Trial; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus</p>	

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ertugliflozin	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg qd oder Ertugliflozin 15 mg qd + Ertugliflozin 15mg-Placebo qd oder Ertugliflozin 5mg- Placebo qd + SoC	Ertugliflozin 5mg- Placebo qd + Ertugliflozin 15mg-Placebo qd + SoC	
dl: Deziliter; mg: Milligramm; mmol/l: Millimol pro Liter; qd: einmal täglich SoC: Standard of Care			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin gepoolt) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5499	Placebo N ^a = 2747
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	1633 (29,7)	844 (30,7)
Männlich	3866 (70,3)	1903 (69,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	64,4 (8,1)	64,4 (8,0)
Median (Q1; Q3)	65,0 (59,0; 70,0)	64,0 (59,0; 69,0)
Min, Max	40,0; 90,0	40,0; 93,0
Altersgruppen (Jahre)		
< 65	2719 (49,4)	1376 (50,1)
≥ 65	2780 (50,6)	1371 (49,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	4826 (87,8)	2414 (87,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	166 (3,0)	69 (2,5)
Asiaten	336 (6,1)	162 (5,9)
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	21 (0,4)	17 (0,6)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	14 (0,3)	15 (0,5)
Mehrere Abstammungen	136 (2,5)	70 (2,5)
Region Kategorie I, n (%)		
Nordamerika (ausschließlich Zentralamerika)	1208 (22,0)	605 (22,0)
Südamerika (einschließlich Zentralamerika)	484 (8,8)	239 (8,7)
Europa (einschließlich Russland)	3091 (56,2)	1546 (56,3)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5499	Placebo N ^a = 2747
Asien	350 (6,4)	173 (6,3)
Südafrika	251 (4,6)	126 (4,6)
Australien/Neuseeland	115 (2,1)	58 (2,1)
Region Kategorie II, n (%)		
WHO-Stratum A	1791 (32,6)	890 (32,4)
Rest der Welt	3708 (67,4)	1857 (67,6)
Gewicht (kg)		
Patienten mit Daten	5491	2744
Mittelwert (SD)	91,7 (18,5)	91,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	90,0 (79,2; 102,2)	90,4 (79,0; 102,8)
Min, Max	43,1; 187,6	39,9; 172,0
Body Mass Index (kg/m²)		
Patienten mit Daten	3881	1977
Mittelwert (SD)	31,9 (5,3)	32,0 (5,5)
Median (Q1; Q3)	31,3 (28,3; 34,8)	31,3 (28,2; 34,9)
Min, Max	17,6; 61,6	18,1; 61,7
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)		
Patienten mit Daten	5493	2745
Mittelwert (SD)	12,9 (8,3)	13,1 (8,4)
Median (Q1; Q3)	11,5 (6,7; 17,4)	11,6 (6,9; 17,6)
Min, Max	0,0; 72,8	0,1; 57,9
Ausgangswert HbA1c Kategorie I, n (%)		
< 8	2392 (43,5)	1237 (45,0)
≥ 8 bis < 9	1783 (32,4)	875 (31,9)
≥ 9	1299 (23,6)	620 (22,6)
Unbekannt	25 (0,5)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1c Kategorie II, n (%)		
< 7,5	1251 (22,7)	654 (23,8)
≥ 7,5	4223 (76,8)	2078 (75,6)
Unbekannt	25 (0,5)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1C (%)		
Patienten mit Daten	5474	2732
Mittelwert (SD)	8,2 (1,0)	8,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	8,1 (7,5; 8,9)	8,1 (7,5; 8,8)
Min, Max	5,4; 13,9	5,2; 13,0
Ausgangswert FPG (mg/dl)		
Patienten mit Daten	5476	2727
Mittelwert (SD)	175,5 (52,0)	173,6 (49,4)
Median (Q1; Q3)	169,0 (140,0; 205,0)	169,0 (138,0; 203,0)
Min, Max	38,0; 546,0	45,0; 462,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz Kategorie (ml/min/1,73 m²)		
< 30	21 (0,4)	10 (0,4)
30 bis <60	1178 (21,4)	598 (21,8)
60 bis <90	2929 (53,3)	1461 (53,2)
≥ 90	1370 (24,9)	678 (24,7)
Unbekannt	1 (0,0)	0 (0,0)
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m²)		
Patienten mit Daten	5498	2747
Mittelwert (SD)	76,1 (20,9)	75,7 (20,8)
Median (Q1; Q3)	75,0 (61,0; 89,0)	75,0 (61,0; 89,0)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5499	Placebo N ^a = 2747
Min, Max	22,0; 211,0	15,0; 179,0
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	5481	2740
Mittelwert (SD)	133,5 (13,7)	133,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	133,3 (124,3; 142,7)	133,3 (123,7; 142,7)
Min, Max	80,3; 207,0	75,3; 202,3
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	5481	2740
Mittelwert (SD)	76,8 (8,3)	76,4 (8,7)
Median (Q1; Q3)	77,7 (71,3; 82,3)	77,3 (71,0; 82,3)
Min, Max	44,7; 108,0	45,0; 109,3
Ausgangswert Kreatinin im Serum (mg/dL)		
Patienten mit Daten	5479	2736
Mittelwert (SD)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)
Median (Q1; Q3)	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
Min, Max	0,3; 2,8	0,4; 3,0
Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g)		
Patienten mit Daten	5346	2684
Mittelwert (SD)	148,3 (532,2)	145,7 (502,8)
Median (Q1; Q3)	18,0 (6,0; 69,0)	19,0 (6,0; 66,5)
Min, Max	1,0; 9548,0	1,0; 7283,0
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: Hämoglobin A1c		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2752	Placebo N ^a = 2747
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	801 (29,1)	844 (30,7)
Männlich	1951 (70,9)	1903 (69,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	64,3 (8,2)	64,4 (8,0)
Median (Q1; Q3)	65,0 (59,0; 70,0)	64,0 (59,0; 69,0)
Min, Max	41,0; 90,0	40,0; 93,0
Altersgruppen (Jahre)		
< 65	1348 (49,0)	1376 (50,1)
≥ 65	1404 (51,0)	1371 (49,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	2390 (86,8)	2414 (87,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	91 (3,3)	69 (2,5)
Asiaten	187 (6,8)	162 (5,9)
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	13 (0,5)	17 (0,6)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	4 (0,1)	15 (0,5)
Mehrere Abstammungen	67 (2,4)	70 (2,5)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2752	Placebo N ^a = 2747
Region Kategorie I, n (%)		
Nordamerika (ausschließlich Zentralamerika)	607 (22,1)	605 (22,0)
Südamerika (einschließlich Zentralamerika)	240 (8,7)	239 (8,7)
Europa (einschließlich Russland)	1546 (56,2)	1546 (56,3)
Asien	186 (6,8)	173 (6,3)
Südafrika	126 (4,6)	126 (4,6)
Australien/Neuseeland	47 (1,7)	58 (2,1)
Region Kategorie II, n (%)		
WHO-Stratum A	896 (32,6)	890 (32,4)
Rest der Welt	1856 (67,4)	1857 (67,6)
Gewicht (kg)		
Patienten mit Daten	2746	2744
Mittelwert (SD)	91,9 (18,4)	91,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	90,5 (79,2; 102,4)	90,4 (79,0; 102,8)
Min, Max	44,3; 179,8	39,9; 172,0
Body Mass Index (kg/m²)		
Patienten mit Daten	1933	1977
Mittelwert (SD)	31,8 (5,3)	32,0 (5,5)
Median (Q1; Q3)	31,2 (28,3; 34,7)	31,3 (28,2; 34,9)
Min, Max	18,7; 56,8	18,1; 61,7
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)		
Patienten mit Daten	2746	2745
Mittelwert (SD)	13,1 (8,4)	13,1 (8,4)
Median (Q1; Q3)	11,7 (6,7; 17,7)	11,6 (6,9; 17,6)
Min, Max	0,0; 72,8	0,1; 57,9
Ausgangswert HbA1c Kategorie I, n (%)		
< 8	1190 (43,2)	1237 (45,0)
≥ 8 bis < 9	876 (31,8)	875 (31,9)
≥ 9	671 (24,4)	620 (22,6)
Unbekannt	15 (0,5)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1c Kategorie II, n (%)		
< 7,5	619 (22,5)	654 (23,8)
≥ 7,5	2118 (77,0)	2078 (75,6)
Unbekannt	15 (0,5)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1C (%)		
Patienten mit Daten	2737	2732
Mittelwert (SD)	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	8,1 (7,5; 8,9)	8,1 (7,5; 8,8)
Min, Max	5,5; 12,3	5,2; 13,0
Ausgangswert FPG (mg/dl)		
Patienten mit Daten	2739	2727
Mittelwert (SD)	176,1 (52,5)	173,6 (49,4)
Median (Q1; Q3)	170,0 (140,0; 205,0)	169,0 (138,0; 203,0)
Min, Max	38,0; 438,0	45,0; 462,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz Kategorie (ml/min/1,73 m²)		
< 30	8 (0,3)	10 (0,4)
30 bis <60	618 (22,5)	598 (21,8)
60 bis <90	1427 (51,9)	1461 (53,2)
≥ 90	698 (25,4)	678 (24,7)
Unbekannt	1 (0,0)	0 (0,0)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2752	Placebo N ^a = 2747
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m²)		
Patienten mit Daten	2751	2747
Mittelwert (SD)	76,0 (20,8)	75,7 (20,8)
Median (Q1; Q3)	75,0 (61,0; 90,0)	75,0 (61,0; 89,0)
Min, Max	22,0; 159,0	15,0; 179,0
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	2740	2740
Mittelwert (SD)	133,7 (13,7)	133,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	133,7 (124,3; 142,7)	133,3 (123,7; 142,7)
Min, Max	80,3; 196,2	75,3; 202,3
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	2740	2740
Mittelwert (SD)	76,8 (8,5)	76,4 (8,7)
Median (Q1; Q3)	77,8 (71,3; 82,7)	77,3 (71,0; 82,3)
Min, Max	44,7; 104,7	45,0; 109,3
Ausgangswert Kreatinin im Serum (mg/dL)		
Patienten mit Daten	2739	2736
Mittelwert (SD)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)
Median (Q1; Q3)	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
Min, Max	0,4; 2,8	0,4; 3,0
Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g)		
Patienten mit Daten	2686	2684
Mittelwert (SD)	147,3 (508,3)	145,7 (502,8)
Median (Q1; Q3)	18,0 (6,0; 68,0)	19,0 (6,0; 66,5)
Min, Max	1,0; 8584,0	1,0; 7283,0
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: Hämoglobin A1c		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2747
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	832 (30,3)	844 (30,7)
Männlich	1915 (69,7)	1903 (69,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	64,4 (8,0)	64,4 (8,0)
Median (Q1; Q3)	65,0 (59,0; 70,0)	64,0 (59,0; 69,0)
Min, Max	40,0; 89,0	40,0; 93,0
Altersgruppen (Jahre)		
< 65	1371 (49,9)	1376 (50,1)
≥ 65	1376 (50,1)	1371 (49,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	2436 (88,7)	2414 (87,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	75 (2,7)	69 (2,5)
Asiaten	149 (5,4)	162 (5,9)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2747
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	8 (0,3)	17 (0,6)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	10 (0,4)	15 (0,5)
Mehrere Abstammungen	69 (2,5)	70 (2,5)
Region Kategorie I, n (%)		
Nordamerika (ausschließlich Zentralamerika)	601 (21,9)	605 (22,0)
Südamerika (einschließlich Zentralamerika)	244 (8,9)	239 (8,7)
Europa (einschließlich Russland)	1545 (56,2)	1546 (56,3)
Asien	164 (6,0)	173 (6,3)
Südafrika	125 (4,6)	126 (4,6)
Australien/Neuseeland	68 (2,5)	58 (2,1)
Region Kategorie II, n (%)		
WHO-Stratum A	895 (32,6)	890 (32,4)
Rest der Welt	1852 (67,4)	1857 (67,6)
Gewicht (kg)		
Patienten mit Daten	2745	2744
Mittelwert (SD)	91,6 (18,6)	91,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	89,6 (79,1; 101,9)	90,4 (79,0; 102,8)
Min, Max	43,1; 187,6	39,9; 172,0
Body Mass Index (kg/m²)		
Patienten mit Daten	1948	1977
Mittelwert (SD)	32,0 (5,4)	32,0 (5,5)
Median (Q1; Q3)	31,4 (28,4; 35,0)	31,3 (28,2; 34,9)
Min, Max	17,6; 61,6	18,1; 61,7
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes mellitus (Jahre)		
Patienten mit Daten	2747	2745
Mittelwert (SD)	12,7 (8,2)	13,1 (8,4)
Median (Q1; Q3)	11,4 (6,7; 17,1)	11,6 (6,9; 17,6)
Min, Max	0,0; 49,0	0,1; 57,9
Ausgangswert HbA1c Kategorie I, n (%)		
< 8	1202 (43,8)	1237 (45,0)
≥ 8 bis < 9	907 (33,0)	875 (31,9)
≥ 9	628 (22,9)	620 (22,6)
Unbekannt	10 (0,4)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1c Kategorie II, n (%)		
< 7,5	632 (23,0)	654 (23,8)
≥ 7,5	2105 (76,6)	2078 (75,6)
Unbekannt	10 (0,4)	15 (0,5)
Ausgangswert HbA1C (%)		
Patienten mit Daten	2737	2732
Mittelwert (SD)	8,2 (1,0)	8,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	8,1 (7,5; 8,9)	8,1 (7,5; 8,8)
Min, Max	5,4; 13,9	5,2; 13,0
Ausgangswert FPG (mg/dl)		
Patienten mit Daten	2737	2727
Mittelwert (SD)	174,8 (51,6)	173,6 (49,4)
Median (Q1; Q3)	168,0 (140,0; 205,0)	169,0 (138,0; 203,0)
Min, Max	44,0; 546,0	45,0; 462,0
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz Kategorie (ml/min/1,73 m²)		
< 30	13 (0,5)	10 (0,4)

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2747
30 bis <60	560 (20,4)	598 (21,8)
60 bis <90	1502 (54,7)	1461 (53,2)
≥ 90	672 (24,5)	678 (24,7)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m²)		
Mittelwert (SD)	76,2 (20,9)	75,7 (20,8)
Median (Q1; Q3)	75,0 (62,0; 89,0)	75,0 (61,0; 89,0)
Min, Max	25,0; 211,0	15,0; 179,0
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	2741	2740
Mittelwert (SD)	133,2 (13,8)	133,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	133,0 (124,3; 142,7)	133,3 (123,7; 142,7)
Min, Max	83,7; 207,0	75,3; 202,3
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	2741	2740
Mittelwert (SD)	76,7 (8,2)	76,4 (8,7)
Median (Q1; Q3)	77,7 (71,3; 82,3)	77,3 (71,0; 82,3)
Min, Max	48,7; 108,0	45,0; 109,3
Ausgangswert Kreatinin im Serum (mg/dL)		
Patienten mit Daten	2740	2736
Mittelwert (SD)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)
Median (Q1; Q3)	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
Min, Max	0,3; 2,8	0,4; 3,0
Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g)		
Patienten mit Daten	2660	2684
Mittelwert (SD)	149,3 (555,5)	145,7 (502,8)
Median (Q1; Q3)	19,0 (6,0; 69,0)	19,0 (6,0; 66,5)
Min, Max	1,0; 9548,0	1,0; 7283,0
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: Hämoglobin A1c		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin gepoolt)
(Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt n (%)	Placebo n (%)
Patienten in der Population ^a	5499	2747
Status der Studie		
Abgebrochen	673 (12,2)	356 (13,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^b	5493	2745
Abgebrochen	1554 (28,3)	897 (32,7)
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin 5 mg)
(Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg n (%)	Placebo n (%)
Patienten in der Population ^a	2752	2747
Status der Studie		
Abgebrochen	329 (12,0)	356 (13,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^b	2746	2745
Abgebrochen	772 (28,1)	897 (32,7)
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ertugliflozin 15 mg)
(Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg n (%)	Placebo n (%)
Patienten in der Population ^a	2747	2747
Status der Studie		
Abgebrochen	344 (12,5)	356 (13,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^b	2747	2745
Abgebrochen	782 (28,5)	897 (32,7)
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

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.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie VERTIS CV identifiziert.

Die Studie VERTIS CV ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie.

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, behielten über den gesamten Studienverlauf ihre bis dahin eingestellte Medikation, also SoC, bei. Die Randomisierung erfolgte zusätzlich zu SoC 1:1:1 in die Studienarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg und Placebo).

Primäres Ziel der Studie war die Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit von Ertugliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes MACE.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Für den gesamten Verlauf der Studie wurde die antidiabetische Therapie fortgeführt, wie vor der Studie zusätzlich zur Studienmedikation von 5 mg oder 15 mg Ertugliflozin oder Placebo. Die Randomisierung in den jeweiligen Behandlungsarm fand an Tag 1 der Studie statt.

Die mediane Behandlungsdauer zum aktuellen Datenschnitt vom 16. März 2020 beträgt 32,9 Monate im gepoolten Interventionsarm und 32,2 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ist 33,4 Monate im gepoolten Interventionsarm und 32,7 Monate im Kontrollarm. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beträgt sie 38,9 Monate im gepoolten Interventionsarm und 38,8 Monaten im Kontrollarm.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 36,3 Monate im gepoolten Interventionsarm und im Kontrollarm.

Alle Angaben zur gepoolten Dosis stimmen jeweils mit den Einzeldosierungen von Ertugliflozin mit 5 mg und 15 mg überein.

Die Patienten wurden bis 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten und adjudizierten Ereignissen nachbeobachtet.

Datenschnitte

Für die Studie VERTIS CV wurde ein Datenschnitt am 16^oMärz 2020 durchgeführt, dies war der finale Datenschnitt.

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 8246 Patienten in die Studie VERTIS CV eingeschlossen.

Im Interventionsarm mit 5 mg Ertugliflozin wurden 2752 Patienten randomisiert davon haben 6 Patienten die Studienmedikation nicht erhalten und 2650 Patienten haben die Studie abgeschlossen. Demgegenüber brachen 772 Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Austritt des Patienten aus der

Studie (318 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (204 Patienten) und Lost-to-follow-up (50 Patienten).

Im Interventionsarm mit 15 mg Ertugliflozin wurden 2747 Patienten randomisiert, wovon 2634 Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abschlossen. Demgegenüber brachen 782 Patienten die Einnahme Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Austritt des Patienten aus der Studie (335 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (199 Patienten) und Lost-to-follow-up (42 Patienten).

Im Placebo-Arm wurden 2747 Patienten randomisiert davon haben 2 Patienten die Studienmedikation nicht erhalten und 2636 Patienten haben die Studienmedikation abschlossen. Demgegenüber brachen 897 Patienten die Studienmedikation ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Austritt des Patienten aus der Studie (442 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (184 Patienten) und Lost-to-follow-up (40 Patienten).

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika beschrieben für den Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo, da dies die Hauptanalyse im Dossier darstellt.

Das mittlere Alter der Patienten war 64,4 Jahre in beiden Behandlungsgruppen. Die Geschlechtsverteilung der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen sind sehr ähnlich (Ertugliflozin (gepoolt) 29,7% Frauen und 70,3% Männer vs. Placebo 30,7% Frauen und 69,3% Männer). Die regionale Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. 56,2% der Patienten im Ertugliflozin (gepoolt)-Arm waren aus Europa und 56,3% der Patienten aus dem Placebo-Arm. In Bezug auf Abstammung, mittlerer Ausgangswert BMI und mittlerer Ausgangswert Körpergewicht, sowie aller weiteren Laborparameter waren die Patienten in den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-16). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden. Die Behandlungsarme mit 5 mg und 15 mg sind ebenfalls gleich verteilt und unterscheiden sich von den Zahlenwerten der gepoolten Behandlungsgruppe kaum.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Die gesamte Studienpopulation kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In dem Beratungsgespräch zu Ertugliflozin hat der G-BA verschiedene Punkte erläutert, die für die Übertragbarkeit von VERTIS CV auf den deutschen Versorgungskontext relevant sind, auf die hier im Folgenden eingegangen wird [2].

In der Beratung wird erwähnt, dass die Therapieempfehlungen benannt werden, um die Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu belegen. Bei VERTIS CV handelt es sich um eine multizentrische, multinationale Endpunktstudie, in die Patienten weltweit

eingeschlossen wurden. Dabei wurde ein Großteil der Patienten, nämlich 78% (6444/8238) aus einer geographischen Region rekrutiert (USA, Kanada und Europa), in der als Leitlinie primär das Konsensus Statement von der amerikanischen (ADA) und der europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) als Therapieempfehlung herangezogen wird; da sich die kanadische Leitlinie nur unwesentlich von dem ADA/EASD Konsensus Statement unterscheidet, wird auf deren Darstellung verzichtet. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu belegen, wurde eine Leitliniensynopse der zum Zeitpunkt der Durchführung von VERTIS CV gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes mit dem ADA/EASD Konsensus Statement im Hinblick auf wichtige Therapieempfehlungen erstellt (Tabelle 4-22) [48; 49].

Tabelle 4-22: Leitliniensynopse Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes und ADA/EASD Konsensus Statement

Therapieempfehlung	Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes	ADA/EASD Konsensus Statement	Gemeinsamkeiten
Spezifische Therapieziele	<p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz nach Aufklärung • Alter und (Ko-)Morbidity • Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der einzusetzenden Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Eigenschaften verfügbarer blutzuckersenkender Wirkstoffe in den USA und Europa, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu individuellen Behandlungsentscheidungen führen können • Der Patient, der offensichtlich am stärksten von der Medikamentenwahl betroffen ist, sollte an einem gemeinsamen Entscheidungsprozess über die Intensität der Blutzuckerkontrolle und die Auswahl der Medikamente teilnehmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Individualisierte Therapieziele • Unter Berücksichtigung folgender gemeinsamer Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> - Patientenpräferenz (bzw. Gemeinsame Entscheidungsfindung) - Alter (Lebenserwartung) - Komorbidität - Nutzen-Risiko Abwägung der Substanzen bzw. Art der einzusetzenden Therapie (Eigenschaften der blutzuckersenkenden Medikamente)
HbA1c Zielwerte allgemein	<p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden.</p>	<p>Schließlich wurde auch der übliche HbA1c-Ziel-Cut-off-Punkt von 7 % (53,0 mmol/mol) oben in die Abbildung eingefügt, um den Kontext für die Empfehlungen zur Strenge der Behandlungsanstrengungen zu geben</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c von 7% als Mittelpunkt der Zielkorridore
HbA1c < 6,5%	<p>Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur unter folgenden Bedingungen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar 	<p>So rechtfertigen Merkmale/Missstände auf der linken Seite strengere Bemühungen zur Senkung des HbA1c, während diejenigen auf der rechten Seite weniger strenge Bemühungen nahelegen (in der Tat manchmal sogar vorschreiben).</p> <p>Die Arzneimittelauswahl basiert auf Patientenpräferenzen sowie verschiedenen Patienten-, Krankheits- und</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stringentere Einstellung (→ 6,5%) bei Medikamenten, die kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (v.a. Hypoglykämien) haben, bei jüngerem Alter und

Therapieempfehlung	Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes	ADA/EASD Konsensus Statement	Gemeinsamkeiten
	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absenkung durch Medikamente erreichbar, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist • Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7 %, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7 %) <p>Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto näher am empfohlenen Ziel-HbA1c)</p>	<p>Arzneimittleigenschaften mit dem Ziel, die Glukosekonzentration zu senken und gleichzeitig Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämie, zu minimieren</p>	<p>weniger vorhandenen Komorbiditäten (und vice versa)</p>

Therapieempfehlung	Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes	ADA/EASD Konsensus Statement	Gemeinsamkeiten
<p>Wirkstoffauswahl und Therapiealgorithmus</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung der individuellen HbA1c Ziele ~ alle 3 Monate • Metformin Mittel der 1. Wahl • In Übereinstimmung mit DDG/DGIM: Zweifachkombination von Metformin mit DPP4i, SU, Thiazolidindion (Pioglitazon), SGLT2i oder Insulin • In Übereinstimmung mit DDG/DGIM: Insulin zusätzlich zu oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin, DPP4i, SGLT2i)
<p>Quelle: [48; 49]</p>			

Aus der Synopse wird ersichtlich, dass bezüglich wichtigen Therapieempfehlungen wie des Therapiezieles HbA1c, dessen Zielwert allgemein sowie einer stringenteren Absenkung unter einen HbA1c von 6,5 % sowie bezüglich der Wirkstoffauswahl und des Therapiealgorithmus weitestgehend Gemeinsamkeiten vorliegen und somit von einer Kongruenz der Therapieempfehlungen ausgegangen werden kann, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext garantieren.

Bezüglich der Therapiebedürftigkeit führt der G-BA aus, zu dokumentieren und darzulegen, inwieweit basierend auf dem Ausgangswert HbA1c, eine Therapieintensivierung angezeigt ist. In der Studie VERTIS CV hatten ca. drei Viertel aller Patienten einen Ausgangswert HbA1c von > 7,5 %, der mittlere Ausgangswert HbA1c lag bei 8,2 % (Tabelle 4-16). Somit lagen drei Viertel der Patienten zu Studienbeginn über dem gemäß NVL empfohlenem Zielkorridor von 6,5 %-7,5 %, auch im Mittel wurde dieser Zielkorridor überschritten, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Gesamtpopulation von VERTIS CV eine Therapieintensivierung benötigt hat.

Weiterhin erwähnt der G-BA, dass gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der HbA1c-Zielkorridor im Bereich von 6,5 bis 7,5 %, bzw. von 7 bis 8 % bei älteren Patienten liegen sollte. Da VERTIS CV vorwiegend ältere T2DM Patienten eingeschlossen hat (mittleres Alter zu Studienbeginn 64,4 Jahre) (Tabelle 4-16), ist letztere Spanne beurteilungsrelevant. VERTIS CV erfüllt diese Kriterien: so konnte der HbA1c-Wert über den Studienverlauf in dem Ertugliflozinarm um ca. 0,3 % gesenkt werden. Im Kontrollarm stieg er leicht über den Wert zu Studienbeginn an. Somit ist der Zielkorridor von 7-8 % bei älteren Patienten annähernd erreicht, zumal andere Leitlinien bei älteren, multimorbiden Patienten mit langfristig diagnostiziertem T2DM sogar einen HbA1c Zielwert von < 9 % bzw. <8 % empfehlen [50].

Darüber hinaus stellt der G-BA fest, dass die Tatsache, dass die Studienmedikation in den ersten 18 Wochen der Studie gemäß Studienprotokoll konstant bleiben soll, bedeuten könnte, dass möglicherweise Hochrisikopatienten mit einer unzureichend eingestellten Blutzuckerkontrolle in den ersten 18 Wochen nicht optimal therapiert werden, insbesondere wenn diese Patienten im Interventionsarm mit Ertugliflozin eine antidiabetische Medikation erhalten, jedoch im Kontrollarm mit der Gabe von Placebo nicht behandelt werden. Dazu ist anzumerken, dass innerhalb der ersten 18 Wochen protokollbedingt keine Anpassung der Studienmedikation erlaubt war, um den glykämischen Effekt von Ertugliflozin in den Substudien bestimmen zu können. Außerdem war eine Notfallmedikation bei Hyperglykämie auch innerhalb der ersten 18 Wochen erlaubt, um Stoffwechselentgleisungen zu verhindern bzw. eine gute Blutzuckereinstellung zu ermöglichen. Zudem ist der Zeitraum von 18 Wochen gegenüber der gesamten medianen Beobachtungsdauer von 36,3 Monaten, in deren weiterem Verlauf eine Anpassung der antidiabetischen Medikation in allen Studienarmen erlaubt war, zu vernachlässigen, so dass insgesamt nicht davon auszugehen ist, dass Patienten im jeweiligen Studienarm eine unterschiedliche Therapieoptimierung erfahren haben.

Auch setzt der G-BA voraus, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit T2DM (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen

Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, durchgeführt wird.

Wie Tabelle 4-23 zeigt, haben die Patienten in der Studie VERTIS CV bereits zu Studienbeginn eine umfangreiche und intensive kardiovaskuläre Medikation zur Behandlung ihrer Komorbiditäten erhalten.

Tabelle 4-23: Kardiovaskuläre Medikation zu Studienbeginn

	Ertugliflozin gepoolt		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Baseline				
Patienten in der Population zu Studienbeginn ^a	5499		2747	
Patienten mit mindestens einem Herz-Kreislauf-Medikament	5444	(99,0)	2722	(99,1)
Patienten ohne Herz-Kreislauf-Medikament	55	(1,0)	25	(0,9)
Antihypertensiva	5221	(94,9)	2632	(95,8)
Renin-Angiotensin-Hemmer	4447	(80,9)	2239	(81,5)
Betablocker	3789	(68,9)	1903	(69,3)
Kalziumkanalblocker	1847	(33,6)	950	(34,6)
Diuretika	2346	(42,7)	1196	(43,5)
Schleifendiuretika	826	(15,0)	426	(15,5)
Nicht-Schleifendiuretika	1507	(27,4)	771	(28,1)
Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten	450	(8,2)	224	(8,2)
Andere	388	(7,1)	171	(6,2)
Antikoagulanzen	4880	(88,7)	2446	(89,0)
Thrombozytenaggregationshemmer	4647	(84,5)	2331	(84,9)
Vitamin-K-Antagonisten	293	(5,3)	161	(5,9)
Lipidsenker	4655	(84,7)	2313	(84,2)
Statine	4505	(81,9)	2242	(81,6)
Fibrate	424	(7,7)	243	(8,8)
Studienende				
Patienten in der Population zu Studienende ^b	5499		2747	
Patienten mit mindestens einem Herz-Kreislauf-Medikament	5409	(98,4)	2709	(98,6)
Patienten ohne Herz-Kreislauf-Medikament	90	(1,6)	38	(1,4)
Antihypertensiva	5186	(94,3)	2608	(94,9)
Renin-Angiotensin-Hemmer	4349	(79,1)	2217	(80,7)
Betablocker	3814	(69,4)	1926	(70,1)
Kalziumkanalblocker	1961	(35,7)	1027	(37,4)
Diuretika	2414	(43,9)	1311	(47,7)
Schleifendiuretika	1007	(18,3)	551	(20,1)
Nicht-Schleifendiuretika	1405	(25,6)	790	(28,8)
Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten	544	(9,9)	298	(10,8)
Andere	429	(7,8)	216	(7,9)
Antikoagulanzen	4890	(88,9)	2459	(89,5)
Thrombozytenaggregationshemmer	4592	(83,5)	2312	(84,2)
Vitamin-K-Antagonisten	314	(5,7)	159	(5,8)
Lipidsenker	4730	(86,0)	2342	(85,3)
Statine	4594	(83,5)	2264	(82,4)
Ezetimib	225	(4,1)	147	(5,4)
Fibrate	478	(8,7)	257	(9,4)
Omega-3-Fischöl	291	(5,3)	127	(4,6)
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population				
b: Beinhaltet Patienten mit Beendigung der letzten Visite als auch Patienten mit früherem Studienabbruch.				
Jeder Patient wird bei der Zählung einer jeden definierten Therapie genau einmal berücksichtigt. Ein Patient mit mehreren Therapien innerhalb einer Therapiekategorie wird nur einmal pro Klasse aufgeführt.				
Die Analyse beinhaltet nur Therapien, deren Inzidenzrate den Kriterien entspricht.				

So erhielten 94,9 % der Patienten Antihypertensiva, 88,7 % der Patienten Antikoagulantien und 84,7 % der Patienten Lipidsenker (vor allem Statine, 81,9 % der Patienten), so dass die Vorgaben des G-BA erfüllt sind und von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

Gemäß G-BA soll auch dargelegt werden, inwiefern eine Anpassung der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf möglich war. Tabelle 4-24 zeigt diesen Sachverhalt auf. So wurde bei 6,5 % (Ertugliflozin) bzw. 8,9 % (Placebo) der Patienten eine Insulintherapie initiiert und bei 6,0 % (Ertugliflozin) bzw. 10,7 % (Placebo) der Patienten, die bereits zu Beginn eine Insulintherapie hatten, die Insulindosis um mindestens 25 % erhöht. Eine Erhöhung der oralen antidiabetischen Studienmedikation im Studienverlauf erfolgte bei 10,6 % (Ertugliflozin) bzw. bei 15,8 % (Placebo) der Patienten. Schließlich wurde bei 26,9 % (Ertugliflozin) bzw. bei 36,2 % (Placebo) aller Patienten im Studienverlauf eine weitere antidiabetische Studienmedikation zur bisherigen Therapie hinzugegeben. In der Gesamtschau ist die Vorgabe vom G-BA erfüllt, Patienten hatten in allen Armen in unterschiedlichster Art und Weise die Möglichkeit, eine Anpassung ihrer antidiabetischen Studienmedikation zu erfahren. Die jeweils höheren Raten einer Therapieintensivierung im Placebo Arm im Vergleich zu Ertugliflozin zeigen, dass auch die Patienten im Kontrollarm im Verlauf der Studie eine adäquate Therapieoptimierung erhalten haben.

Tabelle 4-24: Anpassung der antidiabetischen Studienmedikation im Studienverlauf

	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
	n (%)	n (%)
Patienten mit Start einer Insulintherapie		
Nein	5135 (93,5)	2500 (91,1)
Ja	358 (6,5)	245 (8,9)
Patienten mit Erhöhung der Insulin Ausgangsdosis \geq 25 % und/oder Erhöhung der oralen AHA Dosis und/oder Start einer zusätzlichen AHA Therapie über \geq 3 Monate während der Studie		
Nein	3528 (64,2)	1402 (51,1)
Ja	1965 (35,8)	1343 (48,9)
Patienten mit Erhöhung der Insulin Ausgangsdosis \geq 25 %		
Nein	5165 (94,0)	2450 (89,3)
Ja	328 (6,0)	295 (10,7)
Erhöhung der oralen AHA Ausgangsdosis		
Nein	4913 (89,4)	2311 (84,2)
Ja	580 (10,6)	434 (15,8)
Beginn einer zusätzlichen AHA Therapie über \geq 3 Monate während der Studie		
Nein	4016 (73,1)	1751 (63,8)
Ja	1477 (26,9)	994 (36,2)
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population AHA: blutzuckersenkende Therapie (anti-hyperglycemic agents)		

Zuletzt weist der G-BA darauf hin, dass bei Patienten, die zu Baseline unterschiedliche Hintergrundtherapien erhalten haben, davon auszugehen ist, dass sich die Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien befinden. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen

können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden, die im Dossier adressiert werden sollen. Als Kriterium zur Definition unterschiedlicher Krankheitsstadien wird das Merkmal Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja vs. Nein) herangezogen, da eine Insulinisierung gemäß Leitlinien mit einer höheren Krankheitslast assoziiert ist. Auf die Subgruppenanalyse mit dem Merkmal Insulintherapie zu Studienbeginn wird in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 und 4.3.1.3.2.2 eingegangen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anforderungen des G-BA weitestgehend erfüllt sind und somit von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie VERTIS CV ist eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Voice Response System (IVRS), es waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse ^c
VERTIS CV	ja	ja	nein	ja
<p>a: Mortalität: Gesamtmortalität</p> <p>b: Morbidität:</p> <p>Kardiale und zerebrale Morbidität (Kombinierter Endpunkt MACE mit den Einzelkomponenten Kardiavaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall, Kombiniertes Endpunkt MACE (rekurrent), Kombiniertes Endpunkt MACE plus mit zusätzlich Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zu den bereits genannten von MACE, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Kombiniertes Endpunkt aus Tödlicher und Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Kombiniertes Endpunkt aus Tödlicher und Nicht-tödlicher Schlaganfall, Kombiniertes Endpunkt aus Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent), Schwere Herzinsuffizienz (SMQ Cardiac failure)),</p> <p>Renale Morbidität (Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) mit den Einzelkomponenten Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, Kombiniertes renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) mit den Einzelkomponenten Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage, Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², Kombiniertes renaler Endpunkt (eGFR) mit den Einzelkomponenten Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage, Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m²),</p> <p>Weitere Morbiditätsendpunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie),</p> <p>Hypoglykämien, Mikrovaskuläre Ereignisse</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie AEOSI</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; HbA1c: Hämoglobin A1c; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Die Gesamtmortalität ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Datenschnitt vom 16. März 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt.</p>
ITT: Intention-to-Treat	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS CV						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Gesamtmortalität ^e	5499	473 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	254 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,80; 1,08]	0,340

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,80; 1,08]; p = 0,340) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Überlebenszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht (Tabelle 4-29). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abbildung 4-3.

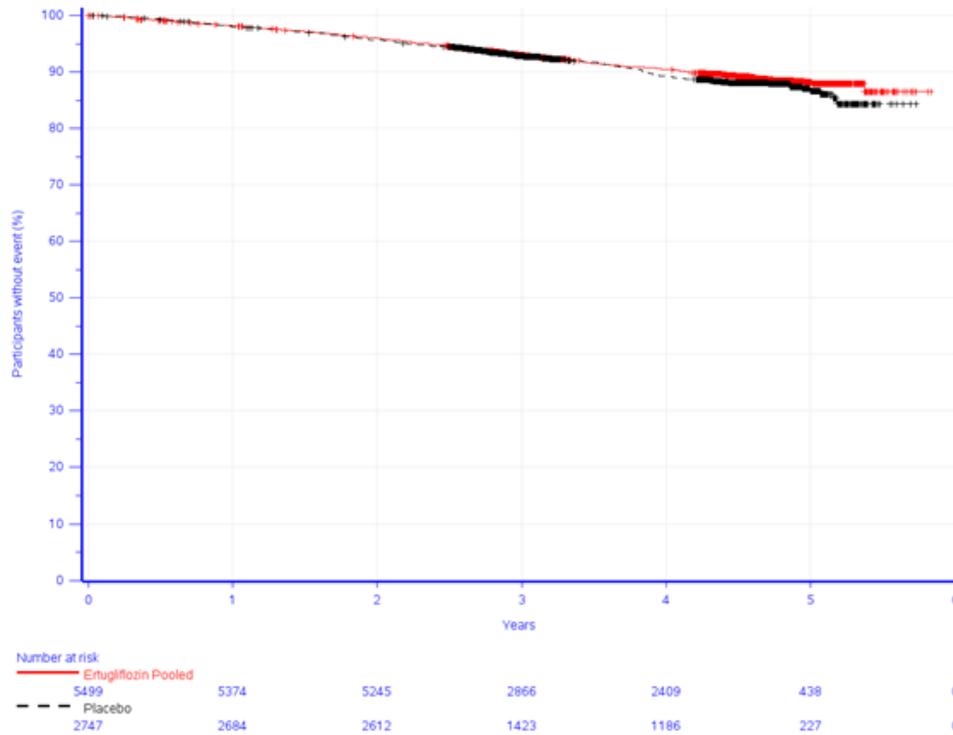


Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie:	VERTIS	CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
			N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Gesamtmortalität ^e			2752	235 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	254 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,10]	0,361

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Gesamtmortalität ^e	2747	238 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	254 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,78; 1,12]	0,464

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
KI: Konfidenzintervall

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Kardiale und Zerebrale 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 4-32: Operationalisierung von kardialer und zerebraler Morbidität

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	Die kardiale und zerebrale Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts MACE bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskulärer Tod - Nicht-tödlicher Herzinfarkt - Nicht-tödlicher Schlaganfall • Kombinierten Endpunkts MACE (rekurrent)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts MACE plus bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskulärer Tod - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt - Nicht-tödlicher Schlaganfall - Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts Herzinfarkt bestehend aus den Einzelkomponenten: Tödlicher und Nicht-tödlicher Herzinfarkt • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts Schlaganfall bestehend aus den Einzelkomponenten: Tödlicher und Nicht-tödlicher Schlaganfall • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskulärer Tod - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz, operationalisiert durch die SMQ Cardiac failure. <p>Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der ITT-Population. Für die Endpunkte MACE, kombinierter Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz werden zudem die Zeit bis zum ersten Ereignis für rekurrente Ereignisse präsentiert.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Alle kombinierten Endpunkte sind erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt. Zusätzlich zu den kombinierten Endpunkten werden die Einzelkomponenten jeweils separat betrachtet.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt und der kombinierte Endpunkte MACE wurde mit der FAS-Population dargestellt.</p>
FAS: Full-analysis-set; ITT: Intention-to-Treat; SMQ: Standardised MedDRA Query	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale und Zerebrale Morbidität 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
VERTIS CV						
Kardiale und zerebrale Morbidität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich kardialer und zerebraler Morbidität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

4.3.1.3.1.2.1 MACE

Hauptanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE ^{e,f}	5499	735 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	368 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,88; 1,12]	0,900
Kardiovaskulärer Tod	5499	341 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,11]	0,385
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	5499	310 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,27]	0,662
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5499	157 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,76; 1,32]	0,986

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt MACE basierend auf der ITT-Population (Tabelle 4-34) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,88; 1,12]; $p = 0,900$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Für die Einzelkomponente Kardiovaskulärer Tod zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,77; 1,11]; $p = 0,385$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für MACE wird in Abbildung 4-4 und für Kardiovaskulärer Tod in Abbildung 4-5 dargestellt. Die Einzelkomponenten Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall werden in den Abschnitten der jeweils kombinierten Endpunkte Herzinfarkt bzw. Schlaganfall beschrieben.

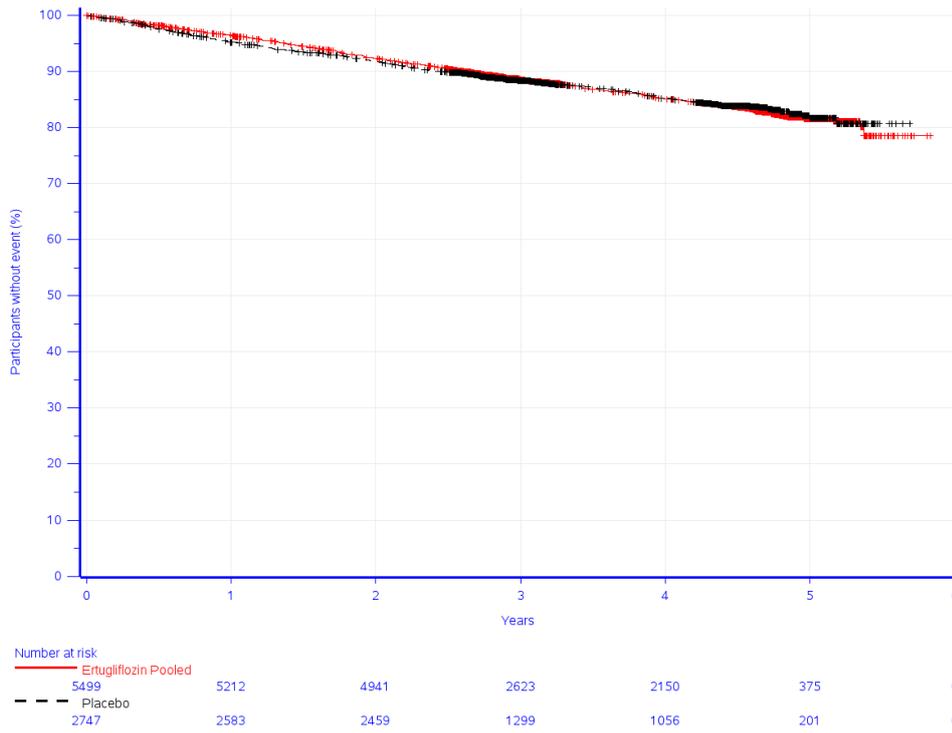


Abbildung 4-4 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE in der Studie VERTIS CV (ITT)

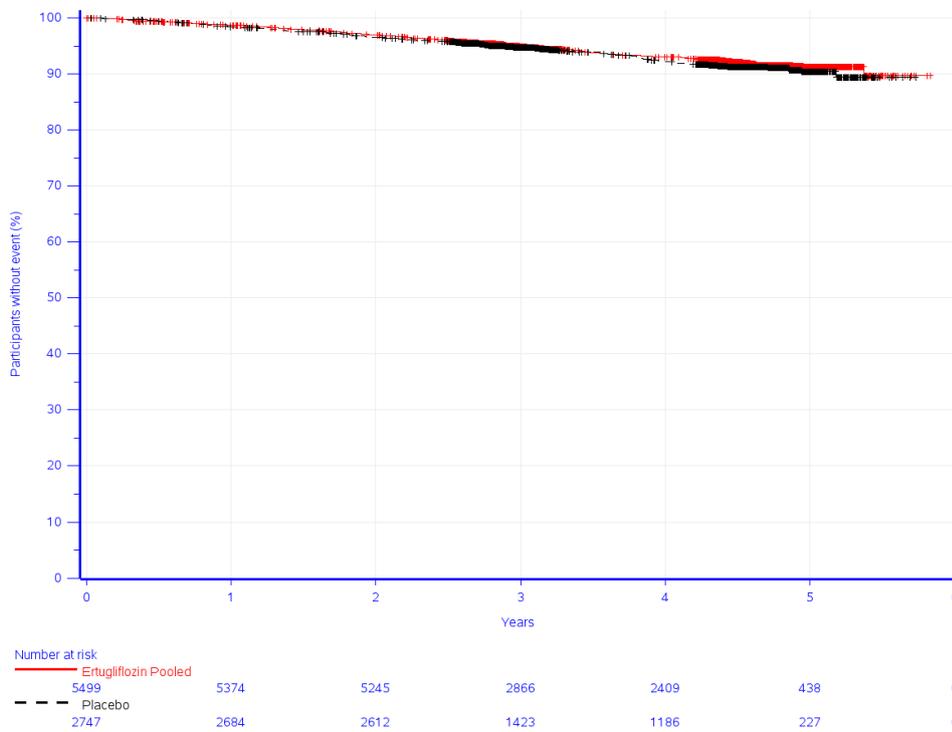


Abbildung 4-5 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie VERTIS CV

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
MACE ^c	5499	735 (13,4)	886	2747	368 (13,4)	439	1,01 [0,90; 1,13]	0,893

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
c: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall. Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt MACE (rekurrent) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,90; 1,13]; p = 0,893) zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-35).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE ^{e,f}	2752	352 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	368 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,82; 1,09]	0,442
Kardiovaskulärer Tod	2752	172 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,76; 1,14]	0,493
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2752	135 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,72; 1,14]	0,405
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2752	73 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,68; 1,28]	0,651

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE ^{e,f}	2747	383 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	368 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,90; 1,20]	0,586
Kardiovaskulärer Tod	2747	169 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,74; 1,13]	0,419
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2747	175 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,95; 1,48]	0,127
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2747	84 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,79; 1,47]	0,637

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
MACE ^c	2752	352 (12,8)	418	2747	368 (13,4)	439	0,95 [0,83; 1,08]	0,439
<p>a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population</p> <p>b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte</p> <p>c: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall. Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten</p> <p>CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt</p>								

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
MACE ^c	2747	383 (13,9)	468	2747	368 (13,4)	439	1,07 [0,94; 1,22]	0,322
<p>a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population</p> <p>b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte</p> <p>c: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall. Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten</p> <p>CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt</p>								

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE ^{e, f}	5493	653 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	2745	327 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,85; 1,11]	0,674
Kardiovaskulärer Tod	5493	280 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	2745	147 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,76; 1,13]	0,460
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	5493	289 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2745	136 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,85; 1,27]	0,727
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5493	142 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2745	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,70; 1,23]	0,590

a: Anzahl der Patienten: CV-FAS + 365-Tage
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-treatment Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum, letztes Kontaktdaten oder 365 Tage nach der letzten Dosis) auftraten
CV: kardiovaskulär; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt MACE basierend auf der FAS-Population (Tabelle 4-40) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,85; 1,11]; p = 0,674) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Verlauf in Abbildung 4-6.

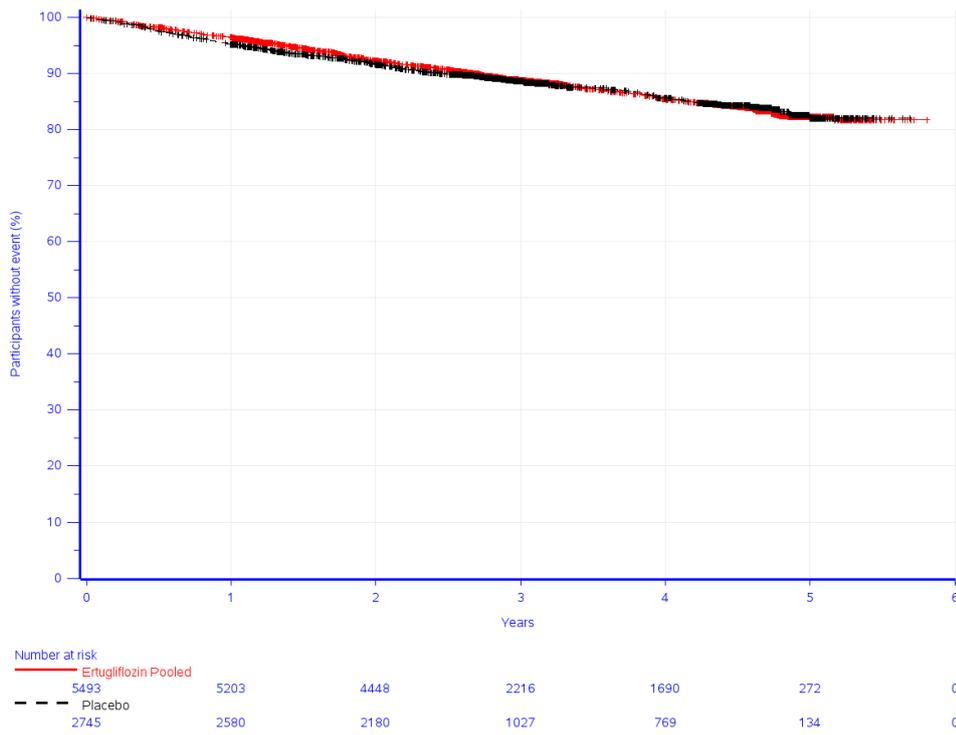


Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE in der Studie VERTIS CV (FAS)

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.2.2 MACE plus

Hauptanalyse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE plus ^e f	5499	823 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	439 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,82; 1,04]	0,183
Kardiovaskulärer Tod	5499	341 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,11]	0,385
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	5499	310 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,27]	0,662
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5499	157 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,76; 1,32]	0,986
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	5499	122 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Tabelle 4-41) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,82; 1,04]; p = 0,183) zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,008) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht für die Endpunkte MACE plus und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abbildung 4-7 und in Abbildung 4-8.

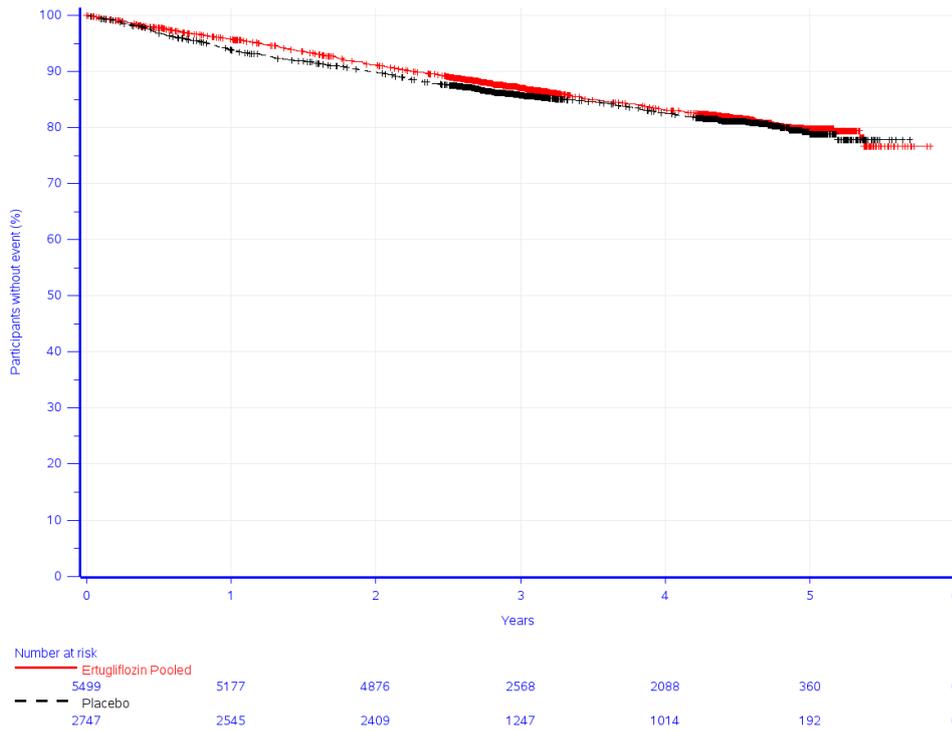


Abbildung 4-7 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt MACE plus in der Studie VERTIS CV

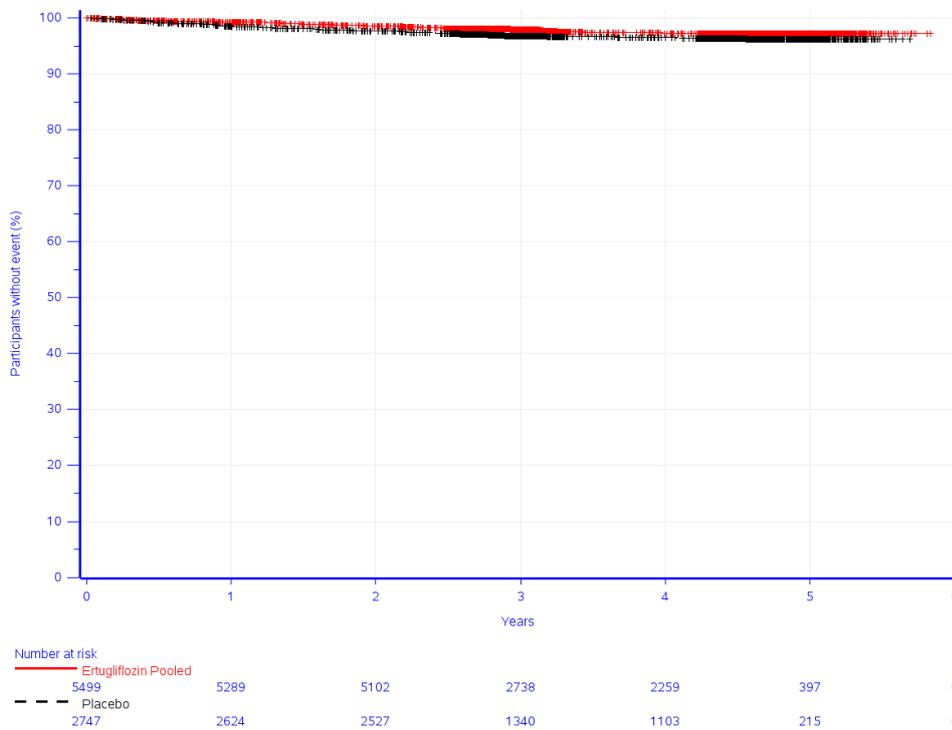


Abbildung 4-8 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE plus ^{e, f}	2752	402 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	439 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,79; 1,03]	0,125
Kardiovaskulärer Tod	2752	172 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,76; 1,14]	0,493
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2752	135 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,72; 1,14]	0,405
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2752	73 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,68; 1,28]	0,651
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	2752	64 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,52; 1,00]	0,048

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
MACE plus ^{e, f}	2747	421 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	439 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,83; 1,09]	0,451
Kardiovaskulärer Tod	2747	169 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,74; 1,13]	0,419
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2747	175 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,95; 1,48]	0,127
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2747	84 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,79; 1,47]	0,637
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	2747	58 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,47; 0,91]	0,013

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt,

Studie:	VERTIS	CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
			N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.										
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten										
CV: kardiovaskulär; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt										

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.2.3 Kombinerter Endpunkt Herzinfarkt

Hauptanalyse

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie:	VERTIS	CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
			N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ^e			5499	330 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	158 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,26]	0,674
Tödlicher Herzinfarkt			5499	25 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	10 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,60; 2,60]	0,555
Nicht-tödlicher Herzinfarkt			5499	310 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,27]	0,662

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten
KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Tabelle 4-44) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,26]; p = 0,674) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt findet sich in Abbildung 4-9, für die Einzelkomponenten in Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11. Für den Endpunkt Tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,60; 2,60]; p = 0,555) und Nicht-tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,27]; p = 0,662) sind ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu berichten.

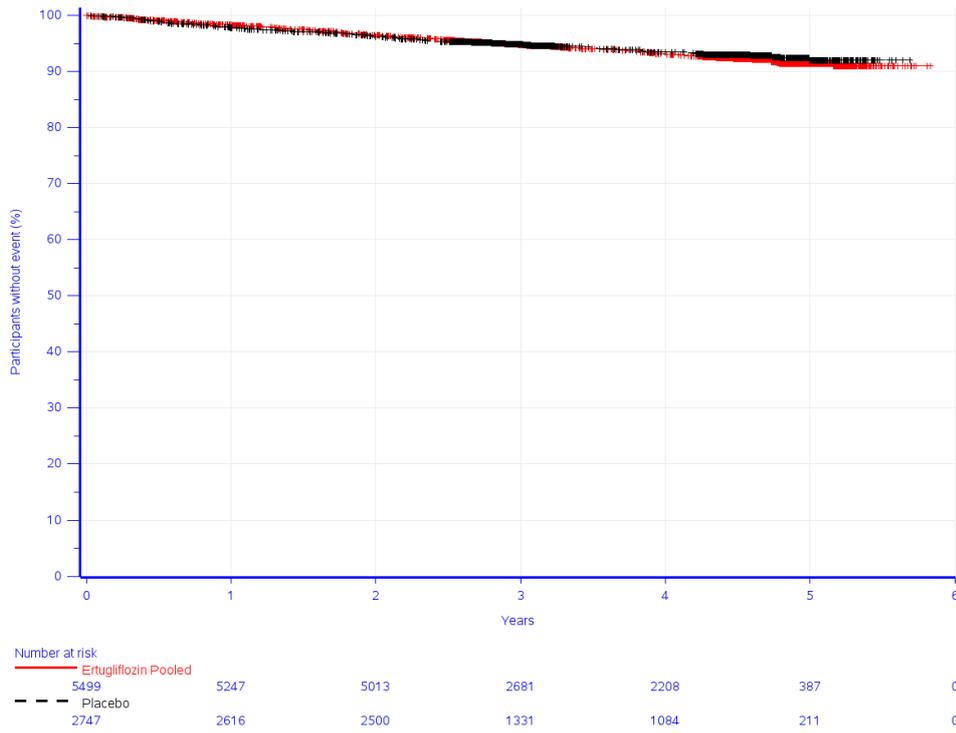


Abbildung 4-9 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV

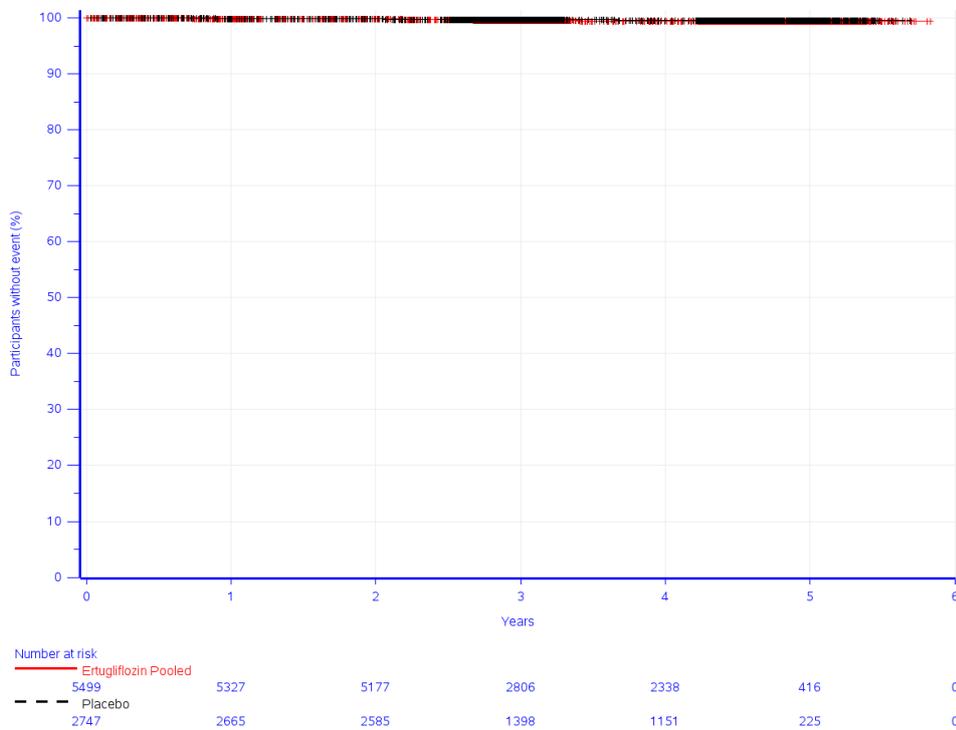


Abbildung 4-10 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV

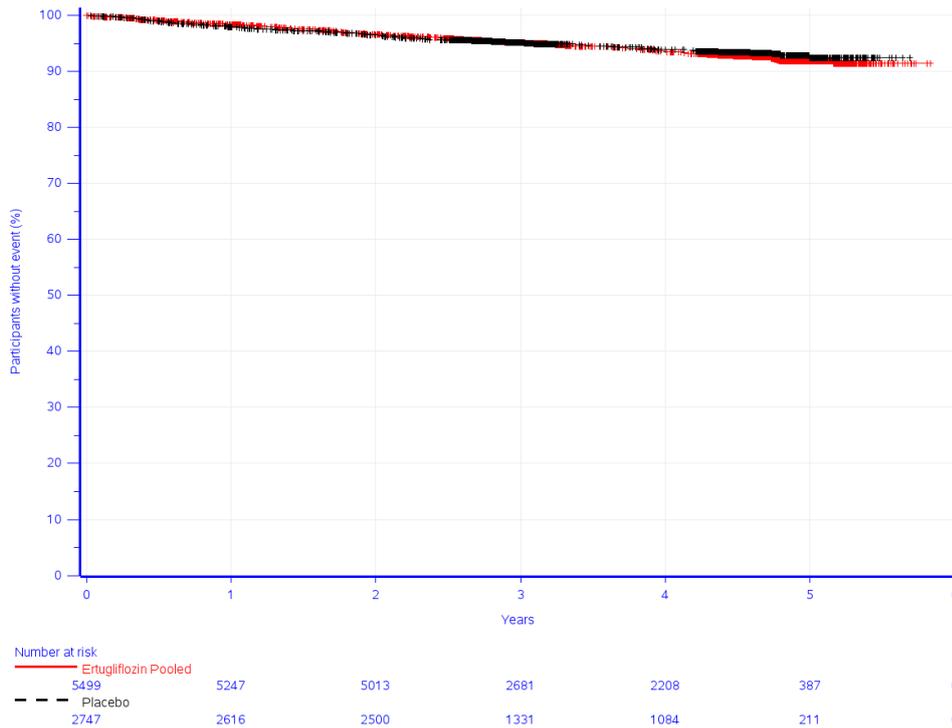


Abbildung 4-11 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzinfarkt in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ^e	2752	145 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	158 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,73; 1,14]	0,418
Tödlicher Herzinfarkt	2752	11 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	10 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,47; 2,58]	0,835
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2752	135 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,72; 1,14]	0,405

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten
 KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ^e	2747	185 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	158 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,95; 1,45]	0,138
Tödlicher Herzinfarkt	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	10 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,62; 3,15]	0,415
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2747	175 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,95; 1,48]	0,127

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.2.4 Kombiniertes Endpunkt Schlaganfall**Hauptanalyse**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ^e	5499	185 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,660
Tödlicher Schlaganfall	5499	31 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,66; 2,51]	0,452
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5499	157 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,76; 1,32]	0,986

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
KI: Konfidenzintervall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Tabelle 4-47) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,82; 1,37]; p = 0,660) zwischen Ertugliflozin (gepoolt) und dem Kontrollarm. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt findet sich in Abbildung 4-12 für die Einzelkomponenten in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14. Für den Endpunkt Tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,29 [0,66; 2,51]; p = 0,452) und Nicht-tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]; p = 0,986) sind ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu berichten.

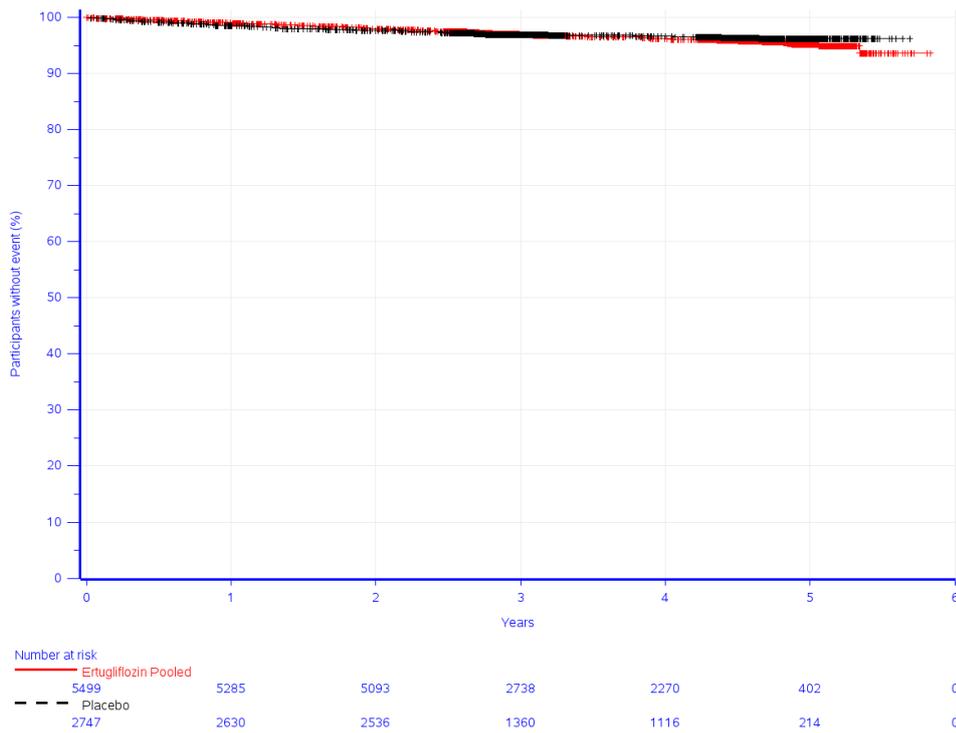


Abbildung 4-12 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall in der Studie VERTIS CV

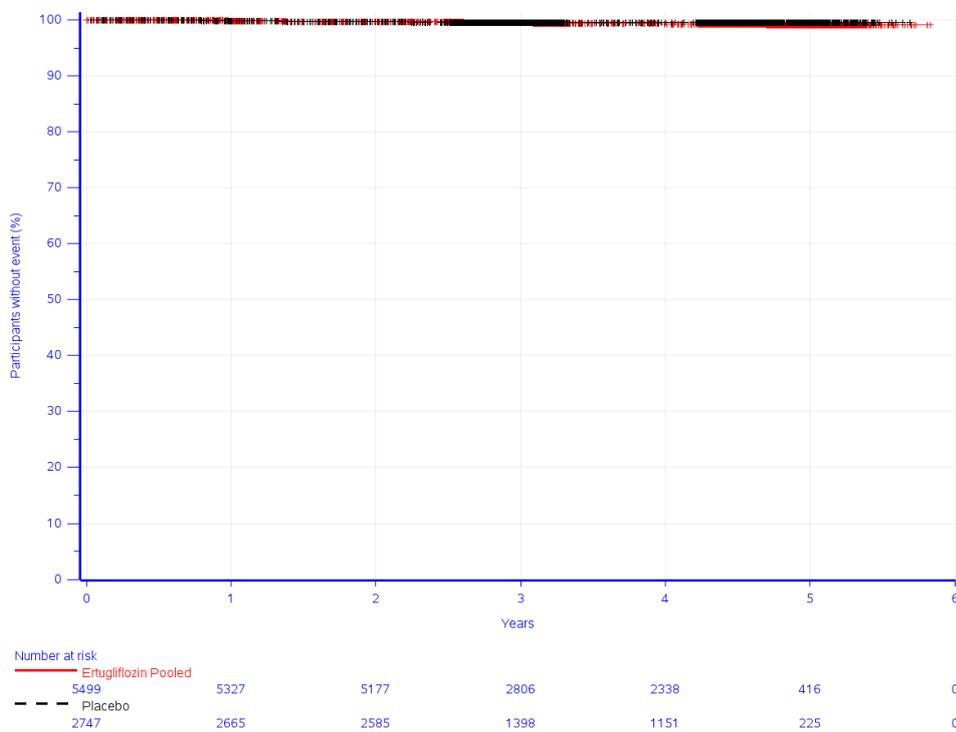


Abbildung 4-13 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall in der Studie VERTIS CV

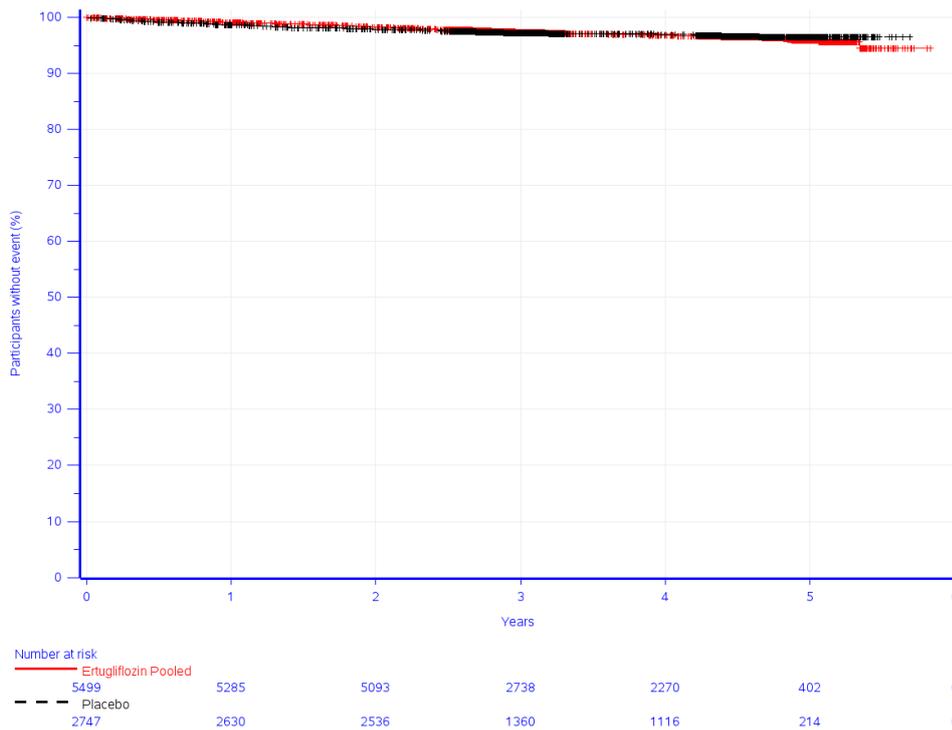


Abbildung 4-14 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ^e	2752	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,34]	0,959
Tödlicher Schlaganfall	2752	16 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,63; 2,81]	0,457
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2752	73 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,68; 1,28]	0,651

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten
 KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ^e	2747	98 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,84; 1,50]	0,418
Tödlicher Schlaganfall	2747	15 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,59; 2,68]	0,558
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2747	84 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,79; 1,47]	0,637

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
KI: Konfidenzintervall

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.2.5 Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)

Hauptanalyse

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^e	5499	444 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	250 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,75; 1,03]	0,108
Kardiovaskulärer Tod	5499	341 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,11]	0,385
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	5499	139 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	99 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,54; 0,90]	0,006
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)	5493	229 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2745	166 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,56; 0,83]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

Studie:	VERTIS	CV	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
			Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; SMQ: Standardised MedDRA Query								

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Tabelle 4-50) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,75; 1,03]; p = 0,108) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt findet sich in Abbildung 4-15, für die Einzelkomponenten Kardiovaskulärer Tod in Abbildung 4-5, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in Abbildung 4-16 und Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) in Abbildung 4-17. Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; p = 0,006) und Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; p < 0,001) hingegen liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor.

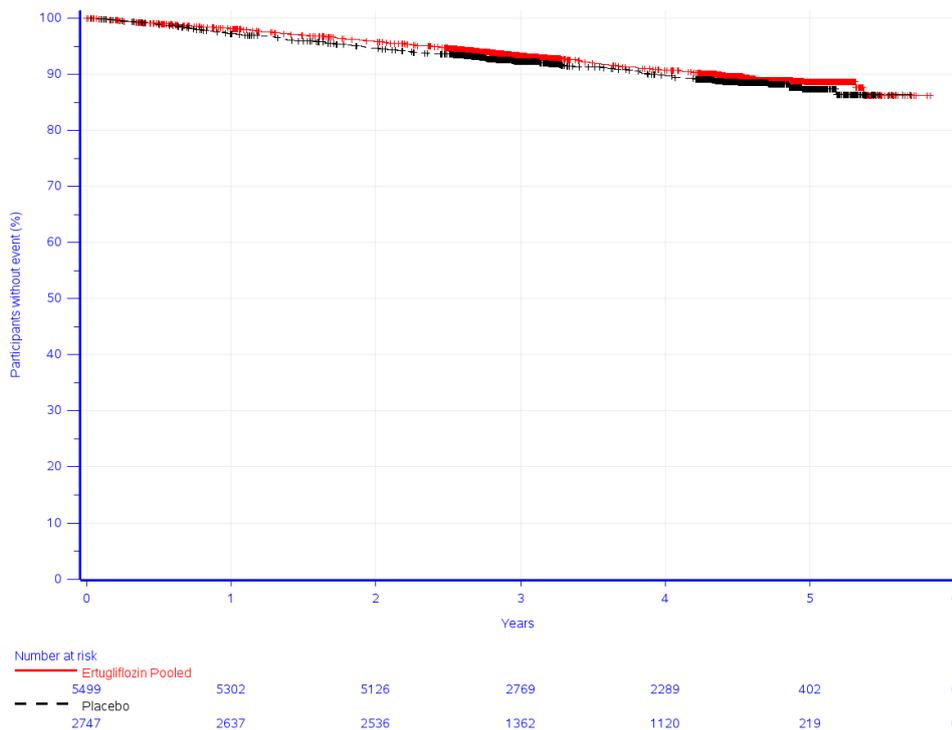


Abbildung 4-15 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Studie VERTIS CV

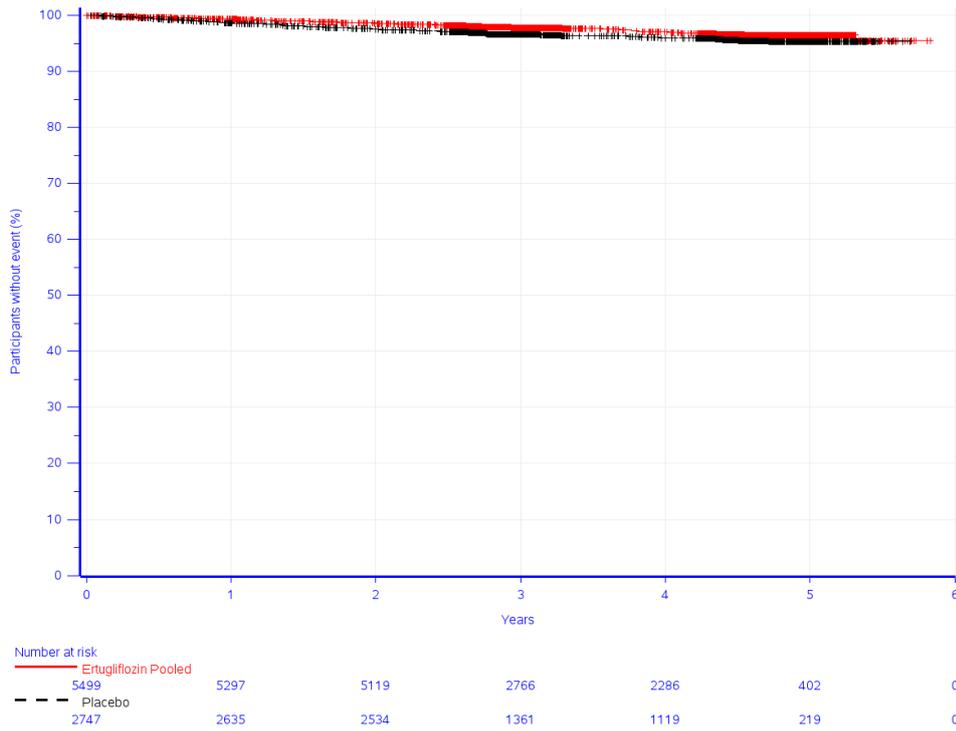


Abbildung 4-16 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Studie VERTIS CV

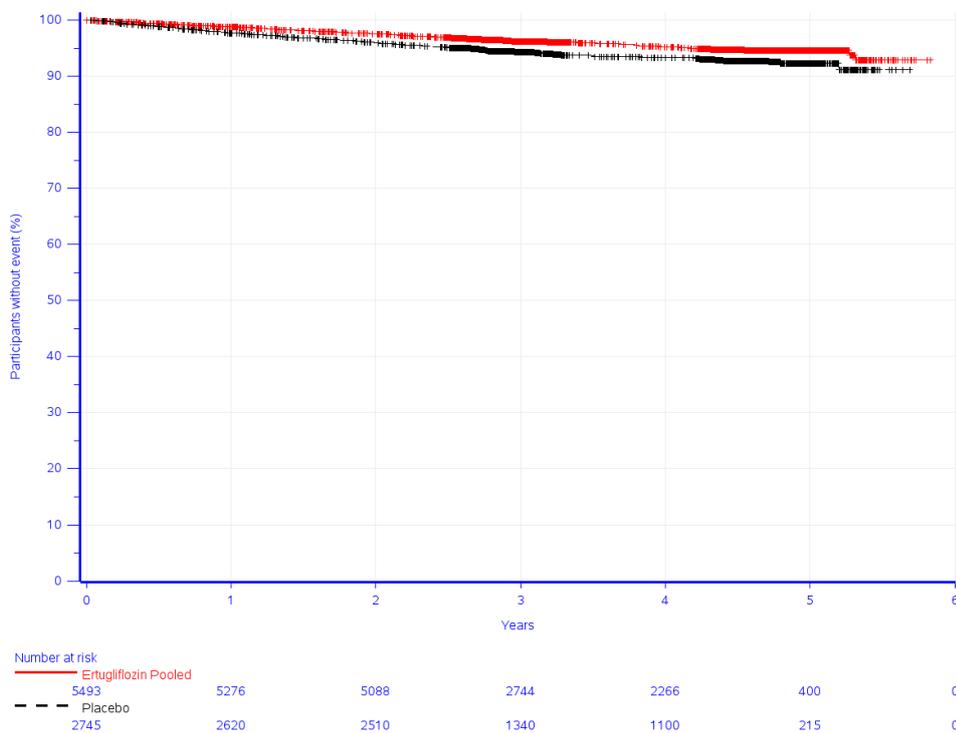


Abbildung 4-17 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) in der Studie VERTIS CV

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	444 (8,1)	539	2747	250 (9,1)	327	0,82 [0,72; 0,95]	0,006

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Tabelle 4-51) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,72; 0,95]; p = 0,006) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin gepoolt, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	140 (2,5)	200	2747	98 (3,6)	144	0,69 [0,56; 0,86]	<.001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Tabelle 4-52) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; p < 0,001) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	2752	224 (8,1)	280	2747	250 (9,1)	327	0,85 [0,73; 1,00]	0,051
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten KI: Konfidenzintervall								

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	2747	220 (8,0)	259	2747	250 (9,1)	327	0,79 [0,67; 0,94]	0,006
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten KI: Konfidenzintervall								

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	2752	72 (2,6)	108	2747	98 (3,6)	144	0,75 [0,58; 0,96]	0,022
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten KI: Konfidenzintervall								

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg, rekurrent) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	2747	68 (2,5)	92	2747	98 (3,6)	144	0,64 [0,49; 0,83]	<.001
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten KI: Konfidenzintervall								

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^e	2752	224 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	250 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,74; 1,06]	0,189
Kardiovaskulärer Tod	2752	172 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,76; 1,14]	0,493
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	2752	71 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	99 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)	2746	119 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	2745	166 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,56; 0,90]	0,004

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; SMQ: Standardised MedDRA Query

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^e	2747	220 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	250 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,73; 1,05]	0,152
Kardiovaskulärer Tod	2747	169 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,74; 1,13]	0,419
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	2747	68 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	99 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,50; 0,93]	0,016
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)	2747	110 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	2745	166 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,52; 0,83]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; SMQ: Standardised MedDRA Query

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 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 4-59: Operationalisierung von renaler Morbidität

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Die renale Morbidität wurden anhand der folgenden Endpunkte erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (Kreatinin) bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Tod renaler Ursache - Nierentransplantation/Dialyse - Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels (adjudiziert) • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (Kreatinin Sensitivität) bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Tod renaler Ursache - Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage - Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels (adjudiziert) • Zeit bis zum ersten Erreichen der Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (eGFR) bestehend aus den Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> - Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % - Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage - Tod renaler Ursache • Zeit bis zum ersten Erreichen einer Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <p>Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der ITT-Population. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Alle kombinierten Endpunkte sind erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt. Zusätzlich zu den kombinierten Endpunkten werden die Einzelkomponenten jeweils separat betrachtet.</p>

<p>Hauptanalyse</p> <p>Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt.</p>
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; ITT: Intention-to-Treat

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 die Renale Morbidität 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
VERTIS CV						
Renale Morbidität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der Renalen Morbidität fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^{e,i}	5499	175 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	108 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,64; 1,03]	0,081
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{f,i}	5499	43 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	33 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,41; 1,02]	0,062
Tod renaler Ursache ⁱ	5499	2 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,313
Nierentransplantation/Dialyse ⁱ	5499	27 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,50; 1,83]	0,902
Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage ⁱ	5499	8 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	4 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,30; 3,30]	0,990
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ⁱ	5499	169 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	106 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^{h,i}	5499	41 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	32 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,40; 1,01]	0,057
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR \leq 45 mL/min/1.73m ² ^{h,i}	5499	26 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,32; 0,99]	0,045
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{g,i}	5499	103 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	81 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,47; 0,85]	0,002
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^{h,i}	5499	101 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	80 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,47; 0,84]	0,002
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1.73m ² ^{h,i}	5499	91 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,44; 0,82]	0,001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
f: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache.
h: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt.
i: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für die kombinierten renalen Endpunkte (Kreatinin) (Tabelle 4-61) (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,64; 1,03]; p = 0,081) und (Kreatinin Sensitivität) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,41; 1,02];

$p = 0,062$) sowie für die entsprechenden Einzelkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den kombinierten renalen Endpunkt (eGFR) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,85]; $p = 0,002$). Dieser Unterschied ist durch die Einzelkomponente Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % bedingt, in der sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) zeigt (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,84]; $p = 0,002$).

Auch für die Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,99]; $p = 0,045$) sowie für die Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m² (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; $p = 0,001$) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm in allen Endpunkten der Renalen Morbidität nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve sind in den folgenden Abbildungen zu finden. (Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-28)

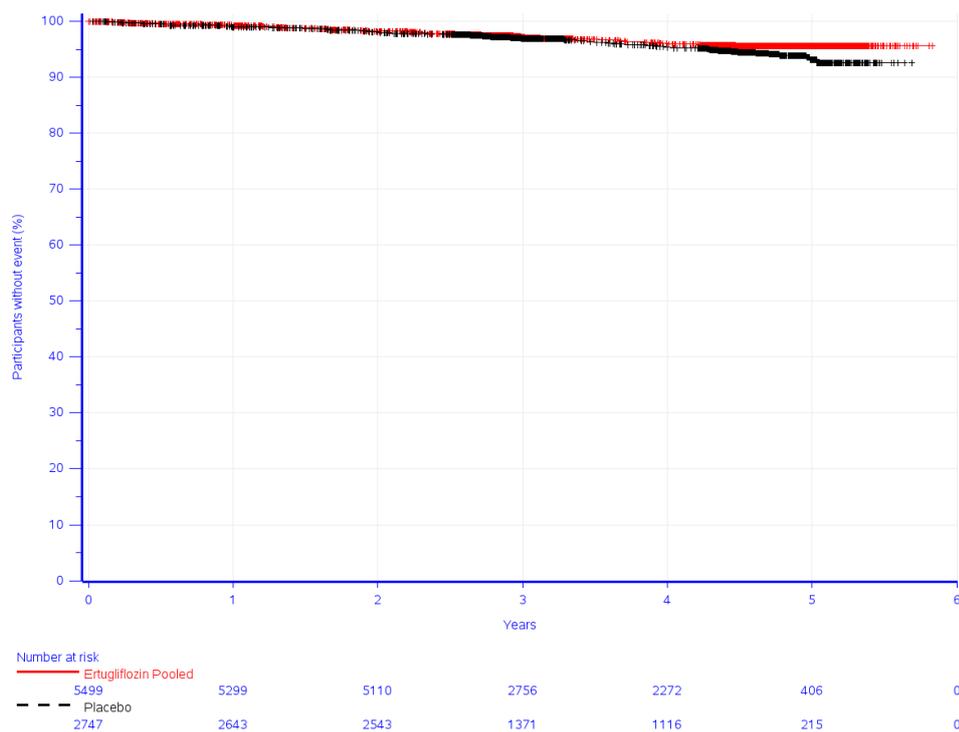


Abbildung 4-18 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt (Kreatinin) in der Studie VERTIS CV

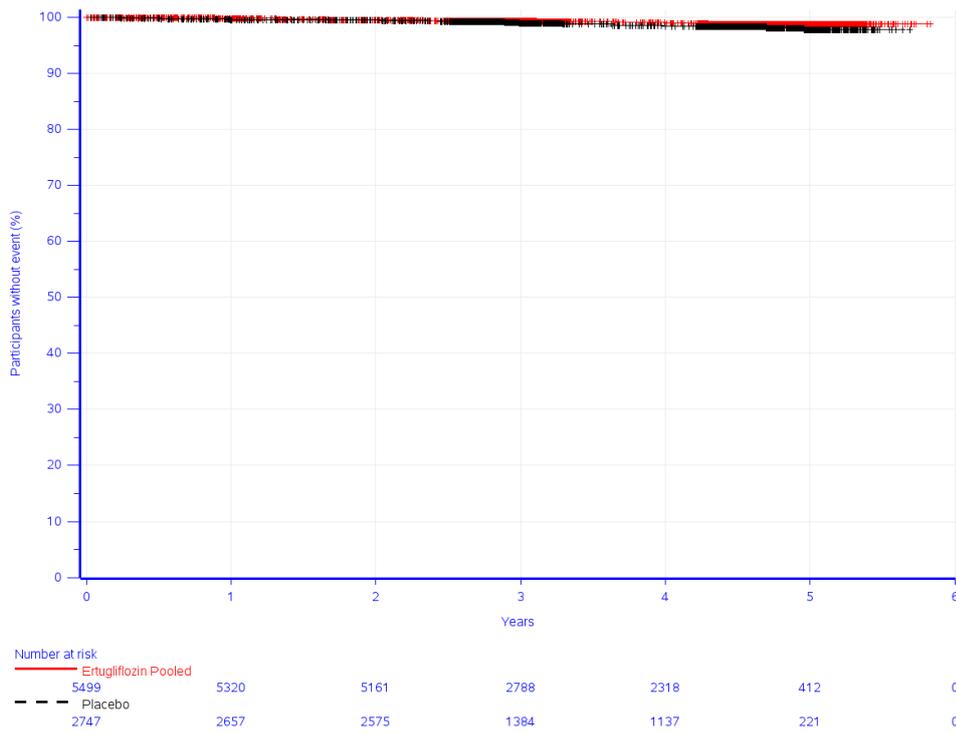


Abbildung 4-19 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) in der Studie VERTIS CV

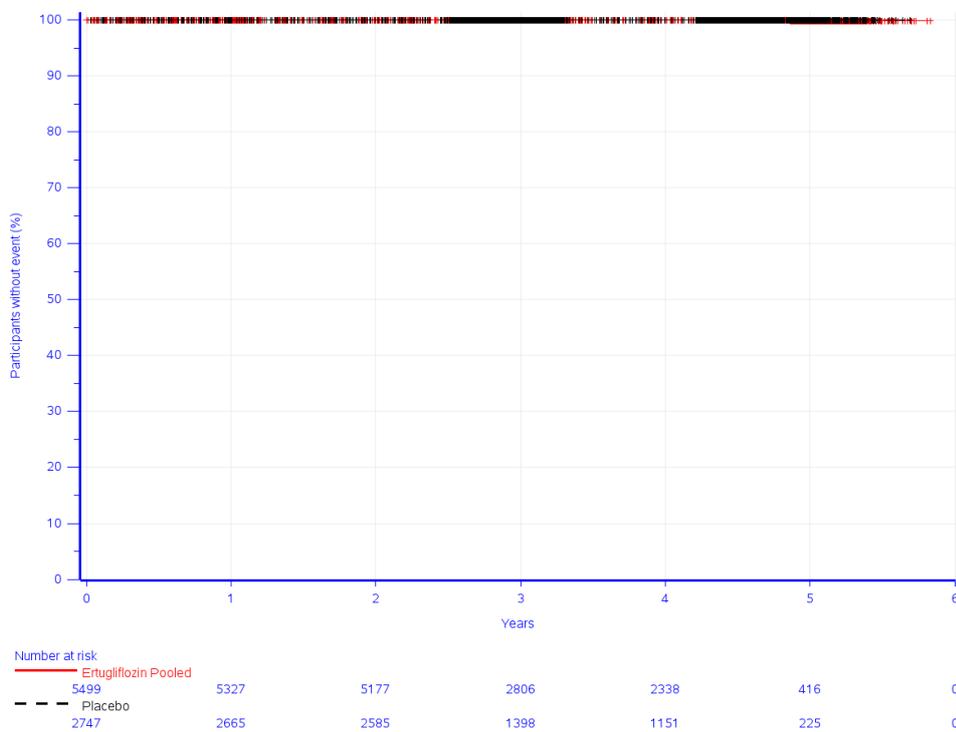


Abbildung 4-20 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod renaler Ursache in der Studie VERTIS CV

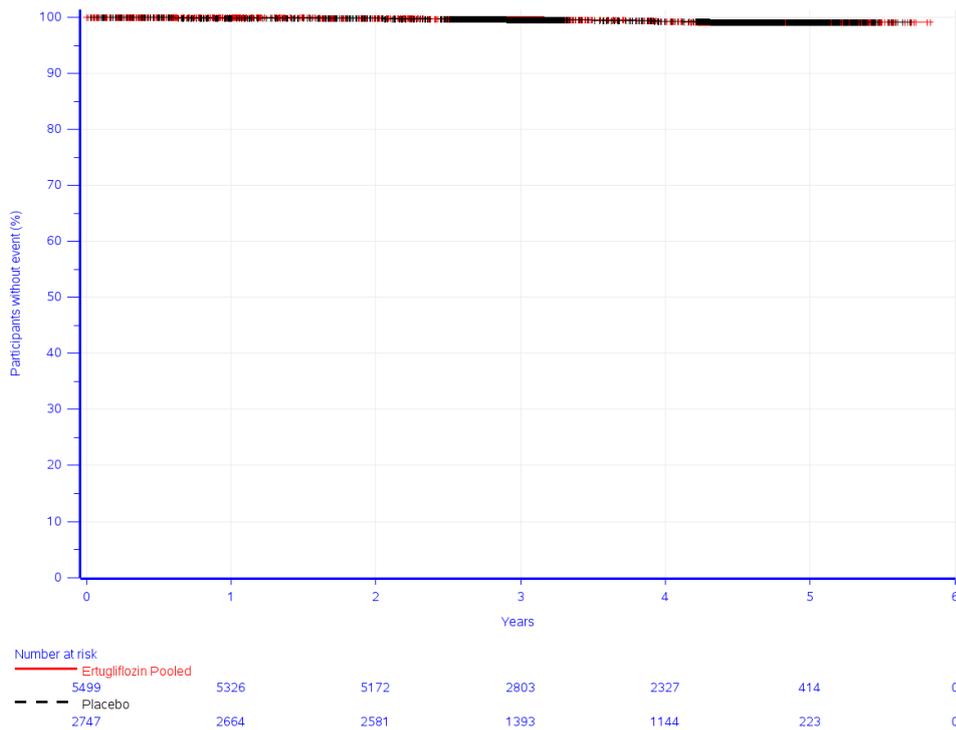


Abbildung 4-21 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse in der Studie VERTIS CV

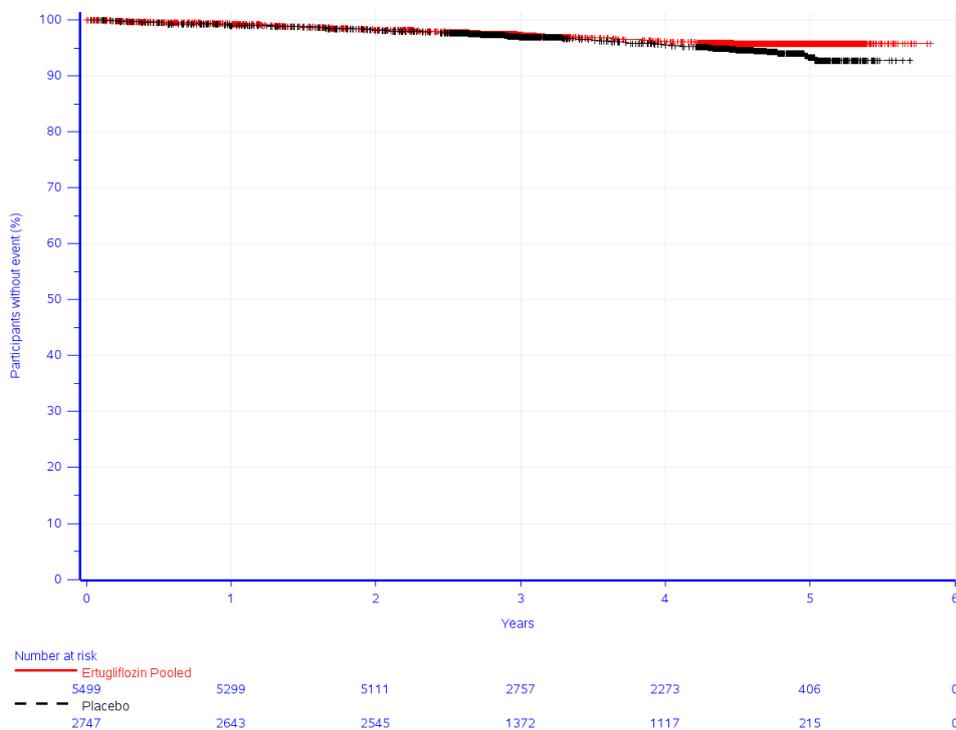


Abbildung 4-22 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verdopplung der Serum-Kreatinin-Spiegel in der Studie VERTIS CV

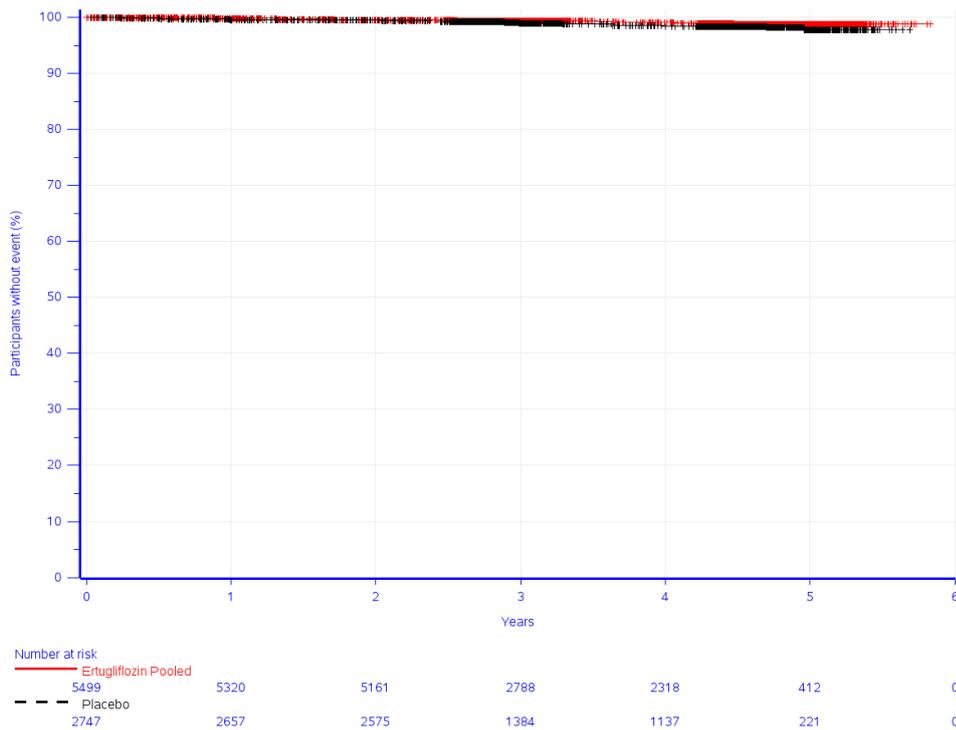


Abbildung 4-23 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bestätigte Verdopplung der Serum-Kreatinin-Spiegel in der Studie VERTIS CV

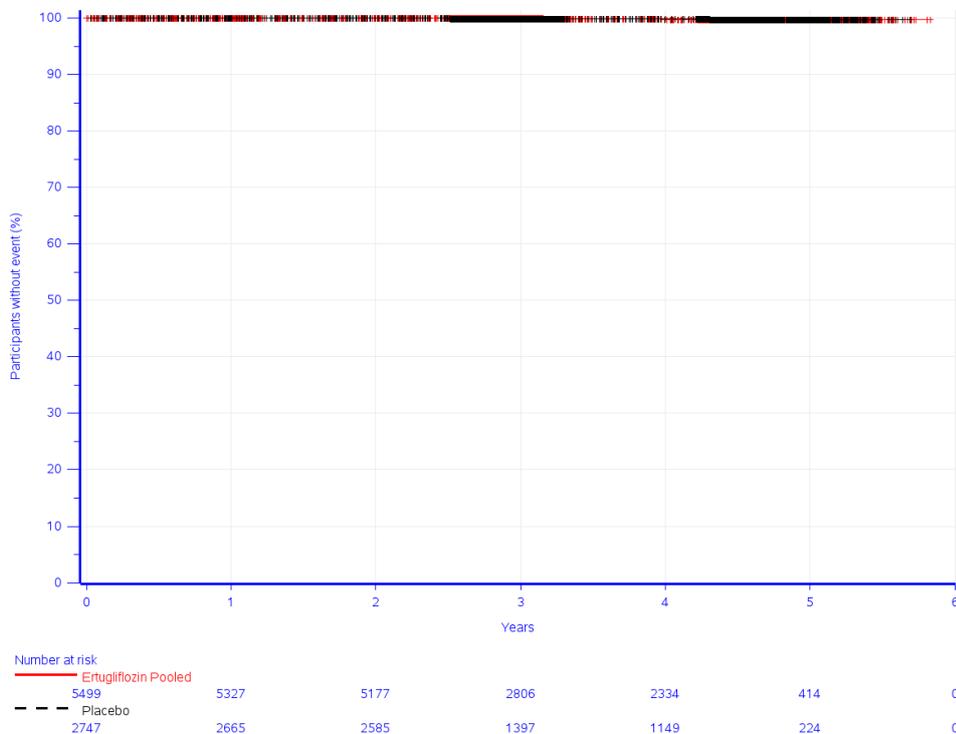


Abbildung 4-24 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse mind. 90 Tage in der Studie VERTIS CV

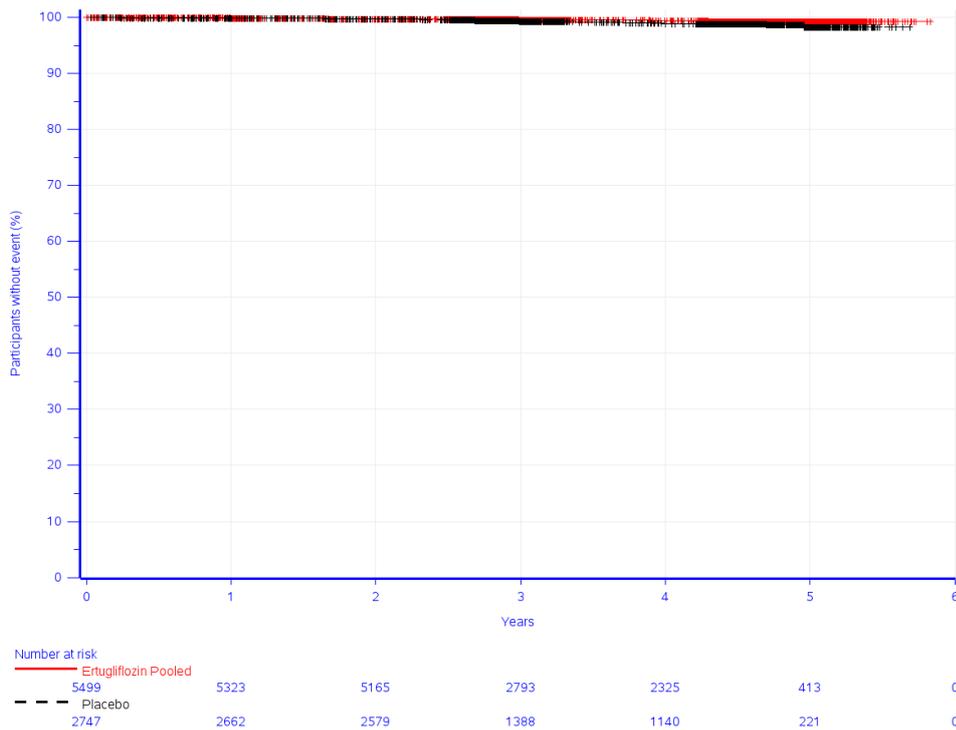


Abbildung 4-25 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² in der Studie VERTIS CV

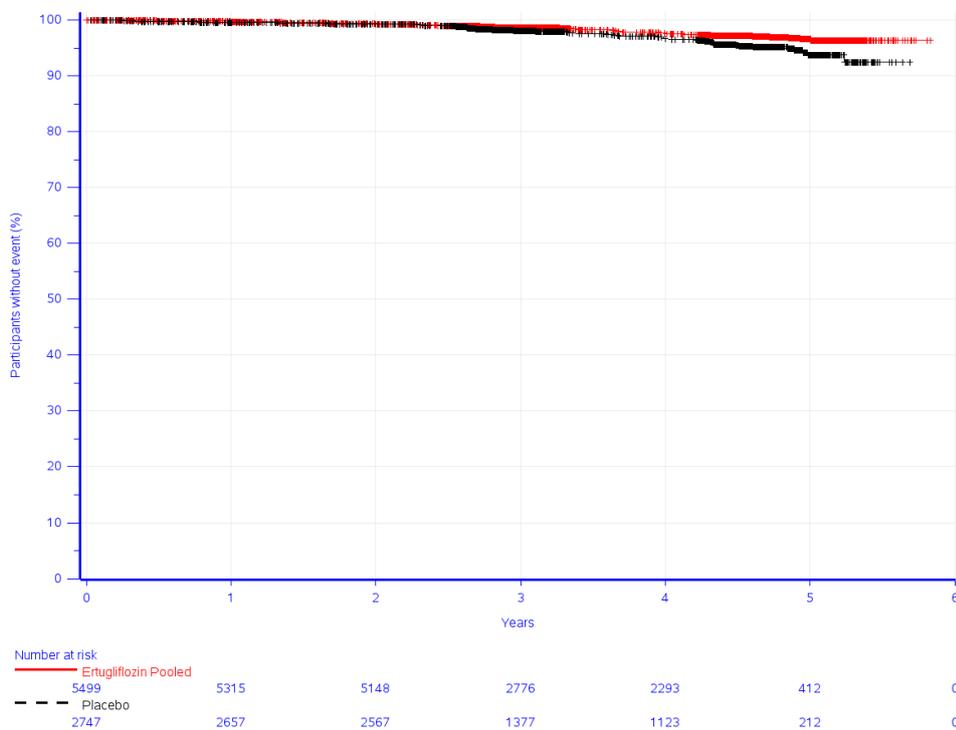


Abbildung 4-26 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt (eGFR) in der Studie VERTIS CV

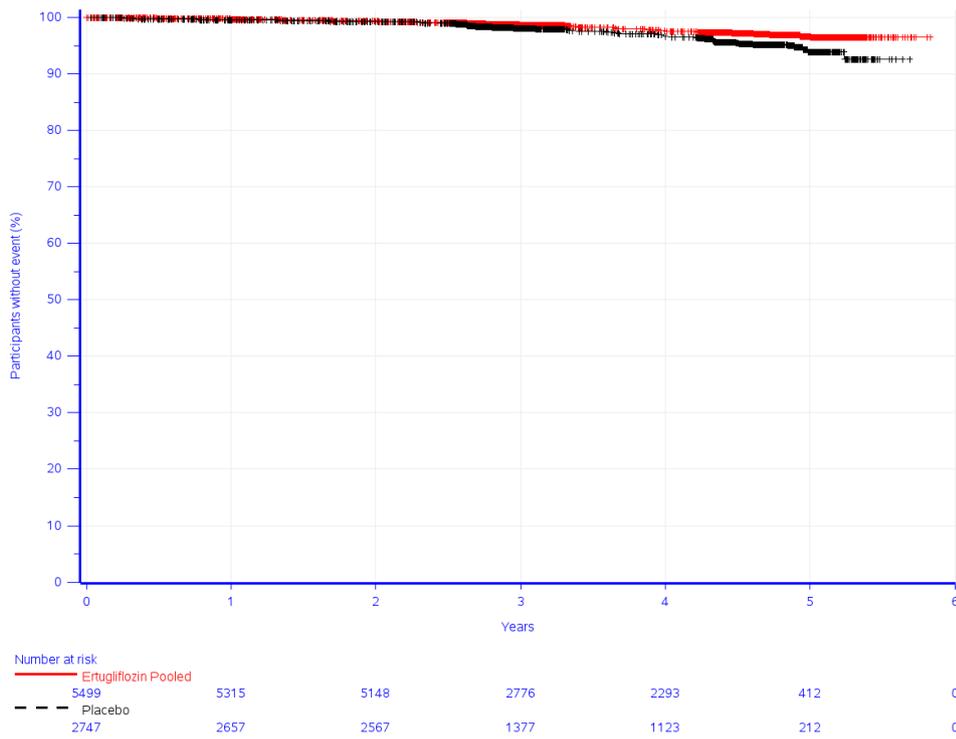


Abbildung 4-27 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % in der Studie VERTIS CV

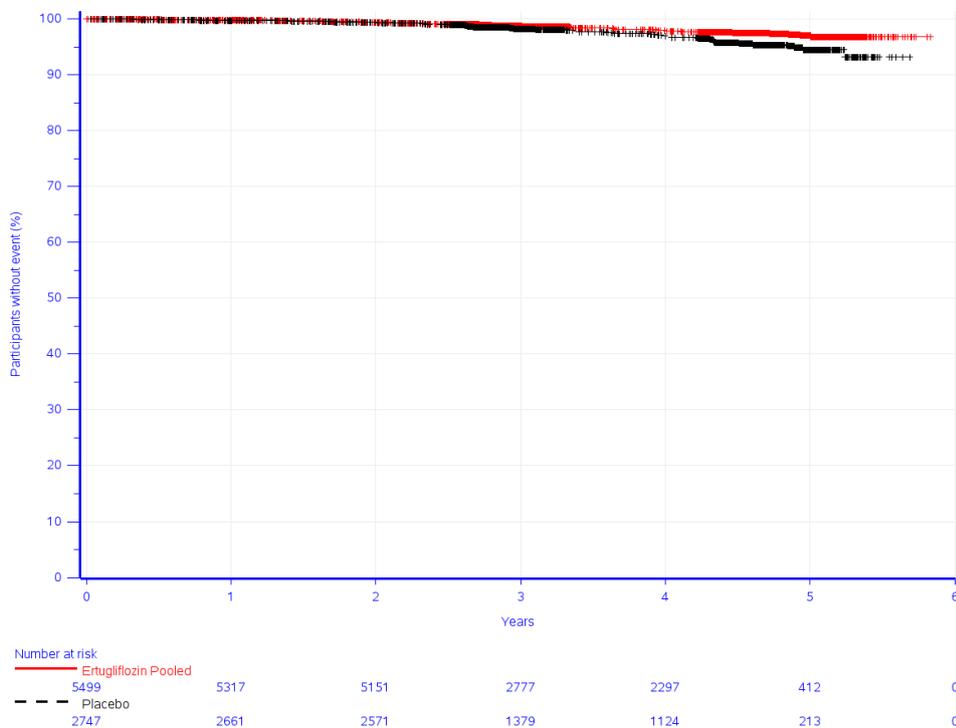


Abbildung 4-28 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anhaltende Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^{e,i}	2752	83 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	108 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,57; 1,02]	0,065
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{f,i}	2752	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	33 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,41; 1,18]	0,178
Tod renaler Ursache ⁱ	2752	1 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,318
Nierentransplantation/Dialyse ⁱ	2752	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,39; 1,84]	0,680
Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage ⁱ	2752	5 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	4 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,33; 4,61]	0,751
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ⁱ	2752	81 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	106 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,57; 1,01]	0,062
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^{h,i}	2752	22 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	32 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,40; 1,18]	0,171
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45mL/min/1.73m ² ^{h,i}	2752	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,26; 1,04]	0,066
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{g,i}	2752	50 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	81 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,43; 0,87]	0,006
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^{h,i}	2752	49 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	80 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,42; 0,86]	0,006
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1.73m ² ^{h,i}	2752	45 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,41; 0,86]	0,006

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.

f: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.

g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache.

h: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt.

i: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt kombinierte renale Ereignisse (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^{e,i}	2747	92 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2747	108 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,64; 1,12]	0,258
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{f,i}	2747	20 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	33 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,35; 1,05]	0,076
Tod renaler Ursache ⁱ	2747	1 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,310
Nierentransplantation/Dialyse ⁱ	2747	15 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,52; 2,22]	0,850
Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage ⁱ	2747	3 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	4 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,17; 3,34]	0,703
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ⁱ	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	106 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,63; 1,10]	0,197
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^{h,i}	2747	19 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	32 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,34; 1,05]	0,071
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR \leq 45 mL/min/1.73m ² ^{h,i}	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,31; 1,18]	0,142
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{g,i}	2747	53 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	81 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,46; 0,92]	0,016
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^{h,i}	2747	52 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	80 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,46; 0,92]	0,015
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1.73m ² ^{h,i}	2747	46 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,42; 0,88]	0,009

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
f: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache.
h: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt.
i: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63) unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse bis auf den Endpunkt Bestätigte Verdopplung des Serum-

Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in diesem sind nur bei der Analyse von Ertugliflozin (gepoolt) ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Ertugliflozin zu erkennen. Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit daran, dass die Stichprobengröße deutlich größer ist als bei den Einzeldosen.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Weitere Morbiditätsendpunkte - 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 weiterer Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Die Veränderung des HbA1c-Wertes (in mmol/mol), des Körpergewichts (in kg) und des systolischen Blutdrucks (mmHg) sind definiert als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt zwischen Tag-20 und Tag1) bis zu Woche 52. Die Analysen beinhalten Patienten mit Notfallmedikation (IR).</p> <p>Die Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ist definiert als die Zeit vom Ausgangswert (Tag 1) bis zur erstmaligen Einnahme von Insulin. Die Analysen beinhalten Patienten mit Notfallmedikation (IR).</p> <p>Die Auswertungen erfolgen für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks auf Grundlage der FAS-Population und für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie auf der APaT.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt</p>
APaT: All-Patients-as-Treated; FAS: Full-analysis-Set; IR: including rescue therapy	

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 Weitere Morbiditätsendpunkte 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
VERTIS CV						
Veränderung des HbA1c-Wertes	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des Körpergewichts	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des systolischen Blutdrucks	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich weiterer Morbiditätsendpunkte fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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 Veränderung des HbA1c-Wertes

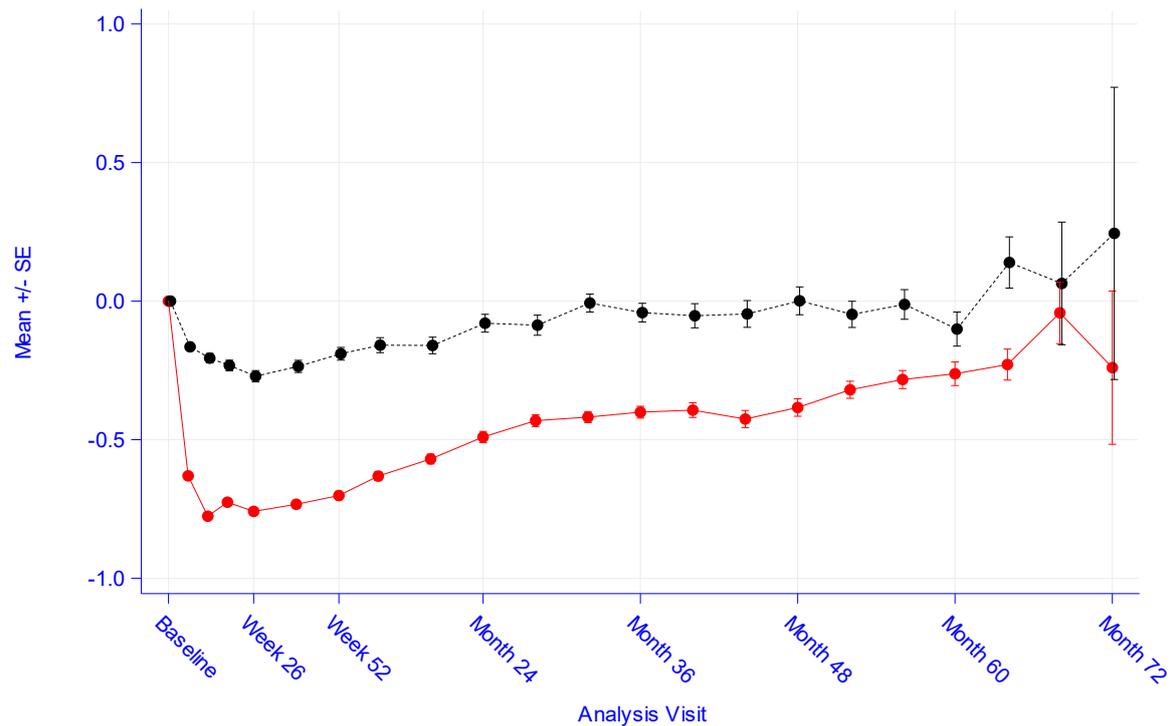
Hauptanalyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	5265	2610
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,2 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,2)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Min, Max	-5,9; 4,1	-6,8; 4,2
Woche 12		
N	5122	2548
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,8)	-0,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,3)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-7,9; 3,2	-4,2; 4,9
Woche 18		
N	5047	2516
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,9)	-0,2 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,2; -0,2)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-8,6; 4,3	-4,3; 6,0
Woche 26		
N	4960	2468
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,9)	-0,3 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,2)	-0,2 (-0,8; 0,3)
Min, Max	-8,3; 4,6	-5,7; 5,1
Woche 39		
N	4818	2393
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-0,2 (-0,9; 0,4)
Min, Max	-8,1; 4,4	-5,9; 6,2
Woche 52		
N	4693	2302
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-0,2 (-0,8; 0,4)
Min, Max	-8,1; 6,6	-4,7; 8,4
Monat 16		
N	4161	1996
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,1)	-0,2 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,3; 0,0)	-0,2 (-0,8; 0,5)
Min, Max	-7,8; 5,4	-4,6; 6,9

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Monat 20		
N	3713	1790
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,1)	-0,2 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,2; 0,1)	-0,2 (-0,9; 0,5)
Min, Max	-4,6; 8,4	-5,2; 7,3
Monat 24		
N	3100	1487
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,1)	-0,1 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,2; 0,1)	-0,1 (-0,8; 0,6)
Min, Max	-7,6; 8,1	-5,4; 5,7
Monat 28		
N	2975	1379
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	-0,1 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,1; 0,2)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-4,7; 7,6	-5,7; 7,6
Monat 32		
N	3525	1684
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,2)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-7,4; 6,5	-5,2; 7,5
Monat 36		
N	3164	1501
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-7,6; 7,6	-5,4; 6,7
Monat 40		
N	2186	1004
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	-0,1 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-7,0; 6,1	-6,4; 7,9
Monat 44		
N	1774	801
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,2)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-6,2; 8,0	-3,9; 8,9
Monat 48		
N	1734	781
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-8,1; 6,8	-4,3; 10,3
Monat 52		
N	1678	759
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,3)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,1; 0,4)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-5,8; 7,2	-4,0; 7,8
Monat 56		
N	1655	729
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,1; 0,4)	-0,1 (-0,9; 0,8)
Min, Max	-4,5; 7,3	-4,7; 10,4

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Monat 60		
N	1053	477
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,4)	-0,1 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,5)	-0,2 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-5,0; 6,0	-6,0; 4,7
Monat 64		
N	546	254
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,3)	0,1 (1,5)
Median (Q1; Q3)	-0,2 (-1,0; 0,5)	0,1 (-0,8; 1,0)
Min, Max	-5,0; 5,6	-4,3; 5,7
Monat 68		
N	168	69
Mittelwert (SD)	0,0 (1,4)	0,1 (1,8)
Median (Q1; Q3)	-0,1 (-0,9; 0,6)	-0,2 (-0,9; 1,2)
Min, Max	-5,0; 6,0	-4,3; 7,2
Monat 72		
N	25	9
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,4)	0,2 (1,6)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,2)	0,2 (-1,2; 0,8)
Min, Max	-2,0; 4,3	-1,5; 2,8
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of Participants with both baseline and visit values available

— Ertugliflozin Pooled	5474	4960	4693	3100	3164	1734	1053	25
- - - Placebo	2732	2468	2302	1487	1501	781	477	9

SE: Standard error

Abbildung 4-29 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV

Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 4-29 ist ersichtlich, dass die Ausgangswerte für Ertugliflozin (gepoolt) und dem Kontrollarme vergleichbar sind. Die Werte im Kontrollarm befinden sich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg auf gleichbleibendem Niveau, während die Werte im Interventionsarm gleich zu Beginn sinken und auf diesem Niveau bis zu Woche 52 stabil verbleiben.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV						Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
HbA1c (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin gepoolt	5499	5493	8,25 (0,961)	7,55 (1,005)	-0,68 (0,014)	-0,49	< 0,0001	-0,45
Placebo	2747	2745	8,21 (0,945)	8,02 (1,203)	-0,19 (0,020)	[-0,54; -0,45]		[-0,50; -0,41]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der HbA1c-Wert veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -0,68 % in der Ertugliflozin (gepoolt) Gruppe und -0,19 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) und klinisch relevant mit einem Konfidenzintervall außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 (SMD [95 %-KI]: -0,45 % [-0,50; -0,41]) (Tabelle 4-67).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV						Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
HbA1c (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	2752	2746	8,26 (0,970)	7,54 (0,983)	-0,69 (0,020)	-0,50	< 0,0001	-0,45
Placebo	2747	2745	8,21 (0,945)	8,02 (1,203)	-0,19 (0,020)	[-0,56; -0,45]		[-0,50; -0,41]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population

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

Studie: VERTIS CV					Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo			
HbA1c (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Der HbA1c-Wert veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -0,69% in der Ertugliflozin (5 mg) Gruppe und -0,19 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) und klinisch relevant mit einem Konfidenzintervall außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 (SMD [95 %-KI]: -0,45 % [-0,50; -0,41]) (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV					Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo			
HbA1c (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	2747	2747	8,23 (0,953)	7,55 (1,027)	-0,66 (0,021)	-0,48	< 0,0001	-0,43
Placebo	2747	2745	8,21 (0,945)	8,02 (1,203)	-0,18 (0,021)	[-0,54; -0,43]		[-0,48; -0,38]
a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Der HbA1c-Wert veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -0,66% in der Ertugliflozin (15 mg) Gruppe und -0,18 % in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) und klinisch relevant mit einem Konfidenzintervall außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 (SMD [95 %-KI]: -0,43 % [-0,48; -0,38]) (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	2641	2610
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,7)	-0,2 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,2)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Min, Max	-3,3; 3,5	-6,8; 4,2
Woche 12		
N	2561	2548
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,9)	-0,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,2)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-4,9; 3,2	-4,2; 4,9
Woche 18		
N	2536	2516
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,9)	-0,2 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,2; -0,2)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-4,4; 4,3	-4,3; 6,0
Woche 26		
N	2485	2468
Mittelwert (SD)	-0,8 (1,0)	-0,3 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,2)	-0,2 (-0,8; 0,3)
Min, Max	-4,6; 3,8	-5,7; 5,1
Woche 39		
N	2425	2393
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-0,2 (-0,9; 0,4)
Min, Max	-4,7; 4,4	-5,9; 6,2
Woche 52		
N	2355	2302
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-0,2 (-0,8; 0,4)
Min, Max	-4,7; 4,5	-4,7; 8,4
Monat 16		
N	2085	1996
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,0)	-0,2 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,2; 0,0)	-0,2 (-0,8; 0,5)
Min, Max	-4,5; 3,9	-4,6; 6,9
Monat 20		
N	1887	1790
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,1)	-0,2 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,2; 0,0)	-0,2 (-0,9; 0,5)
Min, Max	-4,2; 6,9	-5,2; 7,3
Monat 24		
N	1565	1487
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,1)	-0,1 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,2; 0,1)	-0,1 (-0,8; 0,6)
Min, Max	-4,5; 6,5	-5,4; 5,7
Monat 28		
N	1493	1379
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,1)	-0,1 (1,3)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,1; 0,2)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-4,3; 5,4	-5,7; 7,6
Monat 32		
N	1776	1684
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,2)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-4,5; 6,5	-5,2; 7,5
Monat 36		
N	1590	1501
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-4,3; 5,8	-5,4; 6,7
Monat 40		
N	1085	1004
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	-0,1 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-4,7; 5,3	-6,4; 7,9
Monat 44		
N	889	801
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,2)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-4,6; 8,0	-3,9; 8,9
Monat 48		
N	875	781
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-4,4; 6,8	-4,3; 10,3
Monat 52		
N	845	759
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,3)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-5,8; 7,2	-4,0; 7,8
Monat 56		
N	844	729
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,4)	-0,1 (-0,9; 0,8)
Min, Max	-4,3; 5,4	-4,7; 10,4
Monat 60		
N	526	477
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,4)	-0,1 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,0; 0,5)	-0,2 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-5,0; 6,0	-6,0; 4,7
Monat 64		
N	263	254
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,3)	0,1 (1,5)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,1; 0,5)	0,1 (-0,8; 1,0)
Min, Max	-5,0; 5,6	-4,3; 5,7
Monat 68		
N	87	69
Mittelwert (SD)	0,0 (1,6)	0,1 (1,8)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-0,2 (-0,9; 0,5)	-0,2 (-0,9; 1,2)
Min, Max	-5,0; 6,0	-4,3; 7,2
Monat 72		
N	13	9
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,1)	0,2 (1,6)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,2; 0,2)	0,2 (-1,2; 0,8)
Min, Max	-2,0; 1,8	-1,5; 2,8
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	2624	2610
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,7)	-0,2 (0,7)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,0; -0,3)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Min, Max	-5,9; 4,1	-6,8; 4,2
Woche 12		
N	2561	2548
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,8)	-0,2 (0,9)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,3)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-7,9; 2,9	-4,2; 4,9
Woche 18		
N	2511	2516
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,9)	-0,2 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,2; -0,2)	-0,2 (-0,7; 0,3)
Min, Max	-8,6; 4,1	-4,3; 6,0
Woche 26		
N	2475	2468
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,9)	-0,3 (1,0)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,2)	-0,2 (-0,8; 0,3)
Min, Max	-8,3; 4,6	-5,7; 5,1
Woche 39		
N	2393	2393
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,2)	-0,2 (-0,9; 0,4)
Min, Max	-8,1; 3,5	-5,9; 6,2
Woche 52		
N	2338	2302
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,0)	-0,2 (1,1)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-0,2 (-0,8; 0,4)
Min, Max	-8,1; 6,6	-4,7; 8,4
Monat 16		
N	2076	1996
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,1)	-0,2 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,3; 0,0)	-0,2 (-0,8; 0,5)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-7,8; 5,4	-4,6; 6,9
Monat 20		
N	1826	1790
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,1)	-0,2 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-1,2; 0,1)	-0,2 (-0,9; 0,5)
Min, Max	-4,6; 8,4	-5,2; 7,3
Monat 24		
N	1535	1487
Mittelwert (SD)	-0,5 (1,2)	-0,1 (1,2)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,1; 0,1)	-0,1 (-0,8; 0,6)
Min, Max	-7,6; 8,1	-5,4; 5,7
Monat 28		
N	1482	1379
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	-0,1 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,2)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-4,7; 7,6	-5,7; 7,6
Monat 32		
N	1749	1684
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-7,4; 5,2	-5,2; 7,5
Monat 36		
N	1574	1501
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-7,6; 7,6	-5,4; 6,7
Monat 40		
N	1101	1004
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	-0,1 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,1; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-7,0; 6,1	-6,4; 7,9
Monat 44		
N	885	801
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,9; 0,6)
Min, Max	-6,2; 7,8	-3,9; 8,9
Monat 48		
N	859	781
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,3)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,1 (-0,8; 0,7)
Min, Max	-8,1; 5,5	-4,3; 10,3
Monat 52		
N	833	759
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,2)	0,0 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,0; 0,4)	-0,1 (-0,9; 0,7)
Min, Max	-4,2; 5,4	-4,0; 7,8
Monat 56		
N	811	729
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,4)	0,0 (1,4)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,1; 0,5)	-0,1 (-0,9; 0,8)

Veränderung des HbA1c-Wertes (%)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-4,5; 7,3	-4,7; 10,4
Monat 60		
N	527	477
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,4)	-0,1 (1,3)
Median (Q1; Q3)	-0,3 (-1,1; 0,5)	-0,2 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-4,2; 6,0	-6,0; 4,7
Monat 64		
N	283	254
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,3)	0,1 (1,5)
Median (Q1; Q3)	-0,2 (-0,9; 0,6)	0,1 (-0,8; 1,0)
Min, Max	-3,9; 5,0	-4,3; 5,7
Monat 68		
N	81	69
Mittelwert (SD)	-0,1 (1,2)	0,1 (1,8)
Median (Q1; Q3)	-0,1 (-0,8; 0,6)	-0,2 (-0,9; 1,2)
Min, Max	-2,9; 3,7	-4,3; 7,2
Monat 72		
N	12	9
Mittelwert (SD)	-0,1 (1,7)	0,2 (1,6)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-1,3; 0,3)	0,2 (-1,2; 0,8)
Min, Max	-1,8; 4,3	-1,5; 2,8
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.4.2 Veränderung des Körpergewichts

Hauptanalyse

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	5307	2630
Mittelwert (SD)	-1,2 (1,9)	-0,1 (1,7)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-2,2; -0,1)	-0,1 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-42,4; 19,8	-18,1; 11,2
Woche 12		
N	5164	2569
Mittelwert (SD)	-1,8 (2,5)	-0,3 (2,2)
Median (Q1; Q3)	-1,6 (-3,1; -0,2)	-0,2 (-1,4; 0,8)
Min, Max	-48,3; 17,8	-17,5; 10,1
Woche 18		
N	5082	2536
Mittelwert (SD)	-2,2 (2,9)	-0,4 (2,6)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-3,7; -0,5)	-0,4 (-1,7; 1,0)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-47,4; 16,1	-25,1; 17,4
Woche 26		
N	4986	2485
Mittelwert (SD)	-2,4 (3,3)	-0,4 (3,0)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-4,1; -0,5)	-0,4 (-2,0; 1,2)
Min, Max	-47,0; 32,4	-22,4; 15,7
Woche 39		
N	4849	2415
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,7)	-0,4 (3,3)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-4,5; -0,4)	-0,4 (-2,2; 1,4)
Min, Max	-47,9; 17,0	-27,5; 25,0
Woche 52		
N	4723	2324
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,9)	-0,4 (3,6)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-4,6; -0,3)	-0,4 (-2,3; 1,5)
Min, Max	-47,7; 18,3	-20,7; 33,0
Monat 16		
N	4191	2018
Mittelwert (SD)	-2,7 (4,2)	-0,4 (3,9)
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-4,9; -0,3)	-0,4 (-2,6; 1,7)
Min, Max	-48,7; 17,6	-24,2; 30,0
Monat 20		
N	3744	1793
Mittelwert (SD)	-2,8 (4,5)	-0,6 (4,4)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-5,2; -0,2)	-0,5 (-2,8; 1,6)
Min, Max	-45,5; 23,7	-28,8; 38,0
Monat 24		
N	3124	1506
Mittelwert (SD)	-2,9 (5,0)	-0,7 (4,5)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-5,3; -0,2)	-0,6 (-3,1; 1,9)
Min, Max	-109,9; 19,3	-35,3; 17,3
Monat 28		
N	2997	1400
Mittelwert (SD)	-3,0 (5,0)	-0,7 (4,8)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-5,4; -0,2)	-0,7 (-3,2; 2,0)
Min, Max	-76,6; 26,1	-38,8; 19,4
Monat 32		
N	3547	1696
Mittelwert (SD)	-3,0 (5,0)	-0,7 (4,9)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-5,6; -0,1)	-0,7 (-3,3; 2,0)
Min, Max	-34,7; 19,4	-43,4; 20,2
Monat 36		
N	3173	1506
Mittelwert (SD)	-3,2 (5,2)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-2,9 (-6,0; -0,2)	-1,0 (-3,6; 1,8)
Min, Max	-50,8; 22,8	-38,9; 19,4
Monat 40		
N	2197	1010
Mittelwert (SD)	-3,3 (5,6)	-1,1 (5,4)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-6,1; -0,2)	-1,1 (-3,8; 1,8)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-45,5; 38,0	-39,4; 25,9
Monat 44		
N	1786	807
Mittelwert (SD)	-3,5 (5,7)	-1,3 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,2 (-6,2; -0,2)	-1,2 (-4,0; 2,0)
Min, Max	-32,6; 38,5	-40,6; 19,3
Monat 48		
N	1750	789
Mittelwert (SD)	-3,4 (5,9)	-1,3 (5,9)
Median (Q1; Q3)	-3,1 (-6,4; -0,2)	-1,1 (-4,2; 2,0)
Min, Max	-35,3; 37,1	-39,7; 21,2
Monat 52		
N	1689	761
Mittelwert (SD)	-3,6 (6,0)	-1,6 (6,2)
Median (Q1; Q3)	-3,2 (-6,6; -0,2)	-1,2 (-4,5; 1,8)
Min, Max	-44,1; 38,0	-51,9; 15,9
Monat 56		
N	1664	734
Mittelwert (SD)	-3,7 (6,2)	-1,6 (6,1)
Median (Q1; Q3)	-3,5 (-7,0; -0,2)	-1,6 (-4,6; 2,1)
Min, Max	-48,1; 38,7	-41,6; 18,1
Monat 60		
N	1056	478
Mittelwert (SD)	-4,1 (6,5)	-1,2 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,4 (-7,6; -0,2)	-1,4 (-4,3; 2,1)
Min, Max	-32,7; 21,6	-23,9; 17,2
Monat 64		
N	550	255
Mittelwert (SD)	-3,9 (6,8)	-0,9 (5,8)
Median (Q1; Q3)	-3,6 (-7,7; -0,1)	-1,2 (-4,6; 2,7)
Min, Max	-33,9; 18,4	-21,7; 15,4
Monat 68		
N	169	69
Mittelwert (SD)	-4,1 (7,0)	-0,5 (5,4)
Median (Q1; Q3)	-3,9 (-8,1; -0,4)	-0,6 (-3,4; 2,1)
Min, Max	-32,3; 16,0	-15,8; 12,4
Monat 72		
N	25	9
Mittelwert (SD)	-5,7 (8,8)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-5,4 (-9,9; -2,4)	-0,5 (-5,4; 2,1)
Min, Max	-24,7; 14,4	-8,6; 6,5
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

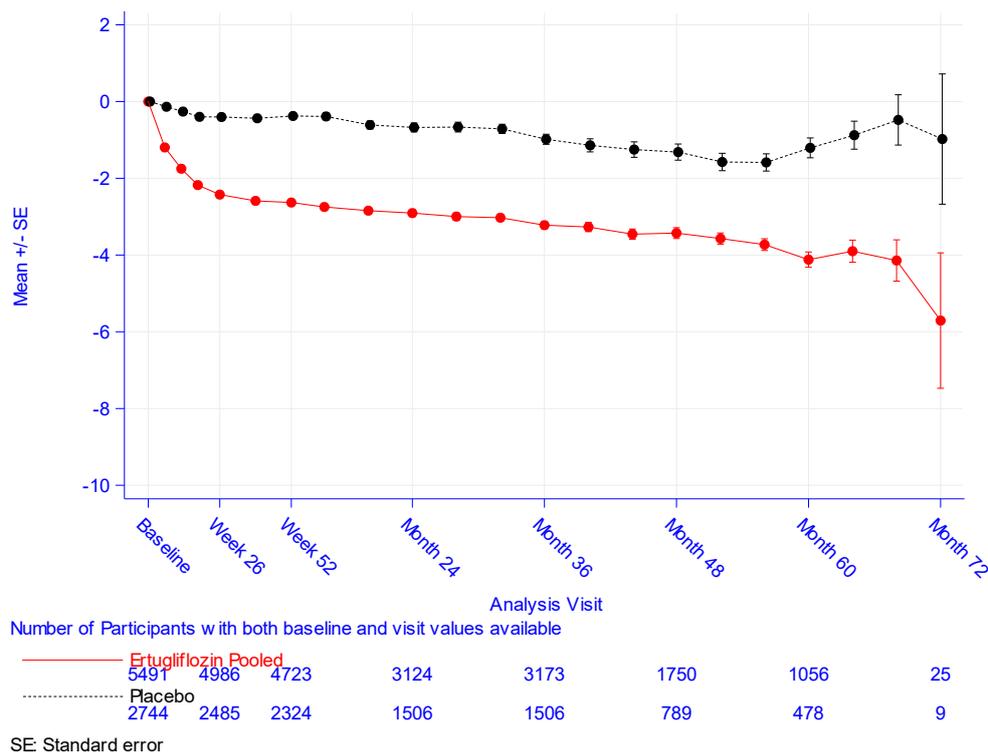


Abbildung 4-30 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV

Aus Tabelle 4-72 und Abbildung 4-30 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für Ertugliflozin (gepoolt) und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben überwiegend auf einem Niveau über den gesamten Studienverlauf, während die Werte im Interventionsarm bis Woche 26 deutlich sinken und auf diesem Niveau bis zum Studienende weiterhin leicht abnehmen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo						
Gewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin gepoolt	5499	5492	91,73 (18,518)	89,07 (17,994)	-2,65 (0,056)	-2,26	< 0,0001	-0,12
Placebo	2747	2745	91,88 (18,277)	91,12 (18,167)	-0,39 (0,074)	[-2,44; -2,08]		[-0,13; -0,11]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Das Körpergewicht nahm von Baseline zu Woche 52 um -2,65 kg in der Ertugliflozin (gepoolt) Gruppe und -0,39 kg in der Kontrollgruppe ab. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,12 [-0,13; -0,11]) (Tabelle 4-73).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo						
Gewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg	2752	2746	91,90 (18,402)	89,40 (18,139)	-2,46 (0,076)	-2,07	< 0,0001	-0,11
Placebo	2747	2745	91,88 (18,277)	91,12 (18,167)	-0,39 (0,077)	[-2,28; -1,86]		[-0,12; -0,10]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population

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

Studie: VERTIS CV						Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
Gewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Das Körpergewicht nahm von Baseline zu Woche 52 um -2,46 kg in der Ertugliflozin (5 mg) Gruppe und -0,39 kg in der Kontrollgruppe ab. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (SMD [95 %-KI]: -0,11 [-0,12; -0,10]) (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV						Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
Gewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg	2747	2746	91,57 (18,635)	88,73 (17,845)	-2,84 (0,076)	-2,45	< 0,0001	-0,13
Placebo	2747	2745	91,88 (18,277)	91,12 (18,167)	-0,39 (0,076)	[-2,66; -2,24]		[-0,15; -0,12]
a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Das Körpergewicht nahm von Baseline zu Woche 52 um -2,84 kg in der Ertugliflozin (15 mg) Gruppe und -0,39 kg in der Kontrollgruppe ab. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) (SMD [95 %-KI]: -0,13 [-0,15; -0,12]) (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	2660	2630
Mittelwert (SD)	-1,1 (1,9)	-0,1 (1,7)
Median (Q1; Q3)	-0,9 (-2,0; -0,1)	-0,1 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-41,7; 19,8	-18,1; 11,2
Woche 12		
N	2584	2569
Mittelwert (SD)	-1,6 (2,4)	-0,3 (2,2)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-2,9; -0,1)	-0,2 (-1,4; 0,8)
Min, Max	-38,9; 17,8	-17,5; 10,1
Woche 18		
N	2552	2536
Mittelwert (SD)	-2,0 (2,8)	-0,4 (2,6)
Median (Q1; Q3)	-1,8 (-3,5; -0,3)	-0,4 (-1,7; 1,0)
Min, Max	-38,0; 16,1	-25,1; 17,4
Woche 26		
N	2498	2485
Mittelwert (SD)	-2,3 (3,1)	-0,4 (3,0)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-3,9; -0,4)	-0,4 (-2,0; 1,2)
Min, Max	-23,2; 16,9	-22,4; 15,7
Woche 39		
N	2431	2415
Mittelwert (SD)	-2,4 (3,6)	-0,4 (3,3)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-4,3; -0,3)	-0,4 (-2,2; 1,4)
Min, Max	-37,2; 17,0	-27,5; 25,0
Woche 52		
N	2370	2324
Mittelwert (SD)	-2,4 (3,9)	-0,4 (3,6)
Median (Q1; Q3)	-2,1 (-4,4; -0,2)	-0,4 (-2,3; 1,5)
Min, Max	-41,8; 18,3	-20,7; 33,0
Monat 16		
N	2101	2018
Mittelwert (SD)	-2,6 (4,2)	-0,4 (3,9)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-4,6; -0,2)	-0,4 (-2,6; 1,7)
Min, Max	-42,5; 16,8	-24,2; 30,0
Monat 20		
N	1903	1793
Mittelwert (SD)	-2,6 (4,5)	-0,6 (4,4)
Median (Q1; Q3)	-2,2 (-4,8; 0,0)	-0,5 (-2,8; 1,6)
Min, Max	-45,5; 23,7	-28,8; 38,0
Monat 24		
N	1580	1506
Mittelwert (SD)	-2,7 (4,5)	-0,7 (4,5)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-5,1; -0,1)	-0,6 (-3,1; 1,9)
Min, Max	-27,8; 17,4	-35,3; 17,3
Monat 28		
N	1506	1400
Mittelwert (SD)	-2,8 (4,9)	-0,7 (4,8)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-5,1; 0,0)	-0,7 (-3,2; 2,0)
Min, Max	-35,0; 18,8	-38,8; 19,4
Monat 32		
N	1787	1696
Mittelwert (SD)	-2,9 (5,0)	-0,7 (4,9)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-5,4; 0,0)	-0,7 (-3,3; 2,0)
Min, Max	-32,6; 19,4	-43,4; 20,2
Monat 36		
N	1595	1506
Mittelwert (SD)	-3,0 (5,1)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-5,7; 0,0)	-1,0 (-3,6; 1,8)
Min, Max	-50,8; 18,4	-38,9; 19,4
Monat 40		
N	1090	1010
Mittelwert (SD)	-3,0 (5,4)	-1,1 (5,4)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-5,8; 0,0)	-1,1 (-3,8; 1,8)
Min, Max	-30,5; 16,9	-39,4; 25,9
Monat 44		
N	895	807
Mittelwert (SD)	-3,3 (5,4)	-1,3 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,1 (-6,0; -0,3)	-1,2 (-4,0; 2,0)
Min, Max	-30,5; 18,8	-40,6; 19,3
Monat 48		
N	883	789
Mittelwert (SD)	-3,3 (5,7)	-1,3 (5,9)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-6,3; -0,1)	-1,1 (-4,2; 2,0)
Min, Max	-35,3; 17,9	-39,7; 21,2
Monat 52		
N	848	761
Mittelwert (SD)	-3,3 (5,9)	-1,6 (6,2)
Median (Q1; Q3)	-2,9 (-6,2; -0,1)	-1,2 (-4,5; 1,8)
Min, Max	-44,1; 16,8	-51,9; 15,9
Monat 56		
N	847	734
Mittelwert (SD)	-3,5 (6,0)	-1,6 (6,1)
Median (Q1; Q3)	-3,4 (-6,6; -0,1)	-1,6 (-4,6; 2,1)
Min, Max	-48,1; 18,0	-41,6; 18,1
Monat 60		
N	526	478
Mittelwert (SD)	-3,7 (6,3)	-1,2 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,1 (-7,0; -0,1)	-1,4 (-4,3; 2,1)
Min, Max	-32,7; 15,7	-23,9; 17,2
Monat 64		
N	264	255
Mittelwert (SD)	-3,0 (6,5)	-0,9 (5,8)
Median (Q1; Q3)	-3,2 (-6,8; 0,2)	-1,2 (-4,6; 2,7)
Min, Max	-33,8; 18,4	-21,7; 15,4
Monat 68		
N	88	69
Mittelwert (SD)	-4,1 (7,1)	-0,5 (5,4)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-4,1 (-6,9; -0,6)	-0,6 (-3,4; 2,1)
Min, Max	-32,3; 16,0	-15,8; 12,4
Monat 72		
N	13	9
Mittelwert (SD)	-4,2 (7,4)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-5,4 (-6,7; -1,9)	-0,5 (-5,4; 2,1)
Min, Max	-20,1; 8,9	-8,6; 6,5
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	2647	2630
Mittelwert (SD)	-1,3 (1,9)	-0,1 (1,7)
Median (Q1; Q3)	-1,2 (-2,3; -0,2)	-0,1 (-1,0; 0,7)
Min, Max	-42,4; 9,5	-18,1; 11,2
Woche 12		
N	2580	2569
Mittelwert (SD)	-1,9 (2,5)	-0,3 (2,2)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-3,2; -0,4)	-0,2 (-1,4; 0,8)
Min, Max	-48,3; 16,0	-17,5; 10,1
Woche 18		
N	2530	2536
Mittelwert (SD)	-2,3 (2,9)	-0,4 (2,6)
Median (Q1; Q3)	-2,1 (-3,9; -0,6)	-0,4 (-1,7; 1,0)
Min, Max	-47,4; 14,7	-25,1; 17,4
Woche 26		
N	2488	2485
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,4)	-0,4 (3,0)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-4,4; -0,6)	-0,4 (-2,0; 1,2)
Min, Max	-47,0; 32,4	-22,4; 15,7
Woche 39		
N	2418	2415
Mittelwert (SD)	-2,8 (3,7)	-0,4 (3,3)
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-4,7; -0,5)	-0,4 (-2,2; 1,4)
Min, Max	-47,9; 13,5	-27,5; 25,0
Woche 52		
N	2353	2324
Mittelwert (SD)	-2,8 (4,0)	-0,4 (3,6)
Median (Q1; Q3)	-2,5 (-4,9; -0,5)	-0,4 (-2,3; 1,5)
Min, Max	-47,7; 15,2	-20,7; 33,0
Monat 16		
N	2090	2018
Mittelwert (SD)	-2,9 (4,3)	-0,4 (3,9)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-5,1; -0,4)	-0,4 (-2,6; 1,7)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-48,7; 17,6	-24,2; 30,0
Monat 20		
N	1841	1793
Mittelwert (SD)	-3,1 (4,5)	-0,6 (4,4)
Median (Q1; Q3)	-2,9 (-5,6; -0,4)	-0,5 (-2,8; 1,6)
Min, Max	-30,0; 18,2	-28,8; 38,0
Monat 24		
N	1544	1506
Mittelwert (SD)	-3,1 (5,4)	-0,7 (4,5)
Median (Q1; Q3)	-2,7 (-5,5; -0,3)	-0,6 (-3,1; 1,9)
Min, Max	-109,9; 19,3	-35,3; 17,3
Monat 28		
N	1491	1400
Mittelwert (SD)	-3,2 (5,2)	-0,7 (4,8)
Median (Q1; Q3)	-2,8 (-5,8; -0,4)	-0,7 (-3,2; 2,0)
Min, Max	-76,6; 26,1	-38,8; 19,4
Monat 32		
N	1760	1696
Mittelwert (SD)	-3,2 (5,0)	-0,7 (4,9)
Median (Q1; Q3)	-2,9 (-5,8; -0,3)	-0,7 (-3,3; 2,0)
Min, Max	-34,7; 14,0	-43,4; 20,2
Monat 36		
N	1578	1506
Mittelwert (SD)	-3,4 (5,2)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-3,1 (-6,2; -0,4)	-1,0 (-3,6; 1,8)
Min, Max	-38,0; 22,8	-38,9; 19,4
Monat 40		
N	1107	1010
Mittelwert (SD)	-3,5 (5,8)	-1,1 (5,4)
Median (Q1; Q3)	-3,1 (-6,3; -0,4)	-1,1 (-3,8; 1,8)
Min, Max	-45,5; 38,0	-39,4; 25,9
Monat 44		
N	891	807
Mittelwert (SD)	-3,6 (5,9)	-1,3 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,3 (-6,5; -0,2)	-1,2 (-4,0; 2,0)
Min, Max	-32,6; 38,5	-40,6; 19,3
Monat 48		
N	867	789
Mittelwert (SD)	-3,6 (6,1)	-1,3 (5,9)
Median (Q1; Q3)	-3,4 (-6,5; -0,2)	-1,1 (-4,2; 2,0)
Min, Max	-33,6; 37,1	-39,7; 21,2
Monat 52		
N	841	761
Mittelwert (SD)	-3,9 (6,1)	-1,6 (6,2)
Median (Q1; Q3)	-3,5 (-7,2; -0,4)	-1,2 (-4,5; 1,8)
Min, Max	-25,8; 38,0	-51,9; 15,9
Monat 56		
N	817	734
Mittelwert (SD)	-3,9 (6,4)	-1,6 (6,1)
Median (Q1; Q3)	-3,5 (-7,3; -0,2)	-1,6 (-4,6; 2,1)

Veränderung des Körpergewichts	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-29,2; 38,7	-41,6; 18,1
Monat 60		
N	530	478
Mittelwert (SD)	-4,6 (6,6)	-1,2 (5,7)
Median (Q1; Q3)	-3,9 (-8,2; -0,5)	-1,4 (-4,3; 2,1)
Min, Max	-32,0; 21,6	-23,9; 17,2
Monat 64		
N	286	255
Mittelwert (SD)	-4,7 (6,9)	-0,9 (5,8)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-8,6; -0,5)	-1,2 (-4,6; 2,7)
Min, Max	-33,9; 16,8	-21,7; 15,4
Monat 68		
N	81	69
Mittelwert (SD)	-4,1 (6,9)	-0,5 (5,4)
Median (Q1; Q3)	-3,7 (-9,1; 0,0)	-0,6 (-3,4; 2,1)
Min, Max	-21,3; 12,7	-15,8; 12,4
Monat 72		
N	12	9
Mittelwert (SD)	-7,4 (10,2)	-1,0 (5,1)
Median (Q1; Q3)	-7,1 (-14,6; -2,6)	-0,5 (-5,4; 2,1)
Min, Max	-24,7; 14,4	-8,6; 6,5
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.4.3 Veränderung des systolischen Blutdrucks

Hauptanalyse

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt N ^a = 5493	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	5301	2633
Mittelwert (SD)	-2,6 (12,4)	0,5 (12,6)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-9,7; 4,3)	0,0 (-6,7; 7,3)
Min, Max	-65,4; 49,6	-50,0; 60,4
Woche 12		
N	5156	2569
Mittelwert (SD)	-2,6 (13,0)	0,0 (13,6)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-10,3; 5,0)	0,0 (-7,7; 7,7)
Min, Max	-68,3; 82,3	-66,3; 79,0
Woche 18		
N	5078	2535
Mittelwert (SD)	-2,6 (13,4)	0,3 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-10,7; 5,3)	0,0 (-8,0; 8,3)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt	Placebo
	N ^a = 5493	N ^a = 2745
Min, Max	-68,4; 55,0	-73,0; 78,0
Woche 26		
N	4978	2483
Mittelwert (SD)	-2,9 (13,8)	0,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-10,7; 5,3)	0,0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-77,4; 71,7	-64,6; 86,7
Woche 39		
N	4850	2415
Mittelwert (SD)	-2,1 (13,9)	0,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,3; 5,7)	0,4 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-67,4; 62,7	-65,6; 63,0
Woche 52		
N	4722	2322
Mittelwert (SD)	-2,1 (13,8)	0,9 (14,3)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,4; 6,0)	1,0 (-7,4; 9,3)
Min, Max	-63,0; 61,0	-75,3; 53,6
Monat 16		
N	4188	2015
Mittelwert (SD)	-2,5 (14,1)	0,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-11,0; 6,0)	0,0 (-8,7; 8,7)
Min, Max	-61,0; 70,3	-74,3; 78,0
Monat 20		
N	3741	1795
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,6)	1,0 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-10,7; 6,4)	0,7 (-7,7; 9,7)
Min, Max	-68,3; 73,7	-54,4; 57,7
Monat 24		
N	3128	1504
Mittelwert (SD)	-1,8 (14,6)	0,8 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-10,7; 6,7)	0,3 (-7,9; 9,0)
Min, Max	-69,3; 81,0	-72,0; 67,7
Monat 28		
N	2997	1400
Mittelwert (SD)	-1,7 (14,4)	1,2 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,6 (-10,7; 6,7)	1,3 (-8,0; 10,0)
Min, Max	-55,0; 66,7	-66,3; 52,0
Monat 32		
N	3549	1698
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,9)	0,6 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-10,7; 7,0)	0,4 (-8,3; 9,3)
Min, Max	-76,3; 64,6	-80,6; 75,7
Monat 36		
N	3173	1505
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,8)	0,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-10,6; 7,4)	0,7 (-7,7; 9,0)
Min, Max	-61,7; 64,7	-71,3; 53,6
Monat 40		
N	2194	1010
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,8)	1,7 (15,2)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin gepoolt	Placebo
	N ^a = 5493	N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-10,6; 7,3)	1,7 (-7,0; 10,7)
Min, Max	-60,7; 91,4	-79,0; 62,0
Monat 44		
N	1785	808
Mittelwert (SD)	-1,5 (15,4)	1,0 (15,7)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-11,3; 7,7)	1,0 (-8,7; 10,3)
Min, Max	-59,6; 65,4	-79,0; 60,6
Monat 48		
N	1749	789
Mittelwert (SD)	-1,9 (15,0)	0,9 (15,3)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,4; 7,3)	1,3 (-7,7; 11,0)
Min, Max	-62,3; 56,0	-76,6; 59,0
Monat 52		
N	1688	762
Mittelwert (SD)	-1,6 (15,5)	0,8 (15,7)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-11,0; 7,9)	0,7 (-9,0; 10,4)
Min, Max	-56,0; 81,7	-73,6; 52,7
Monat 56		
N	1662	733
Mittelwert (SD)	-1,5 (15,3)	1,0 (15,4)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-11,0; 8,0)	1,4 (-8,0; 10,7)
Min, Max	-65,0; 49,3	-85,3; 52,0
Monat 60		
N	1054	479
Mittelwert (SD)	-2,0 (15,2)	0,6 (15,9)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-12,0; 8,0)	1,0 (-9,0; 10,7)
Min, Max	-52,0; 45,7	-56,0; 61,7
Monat 64		
N	550	255
Mittelwert (SD)	-1,5 (15,4)	0,8 (16,2)
Median (Q1; Q3)	-0,7 (-12,4; 8,3)	1,0 (-8,0; 12,3)
Min, Max	-44,7; 49,6	-68,3; 45,0
Monat 68		
N	169	69
Mittelwert (SD)	-1,1 (15,3)	2,9 (19,7)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,3; 9,8)	2,7 (-9,6; 15,0)
Min, Max	-42,4; 32,0	-54,3; 52,7
Monat 72		
N	25	9
Mittelwert (SD)	-1,0 (16,2)	2,7 (14,0)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-13,0; 9,4)	0,7 (-5,0; 13,4)
Min, Max	-25,6; 30,0	-19,0; 20,7
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

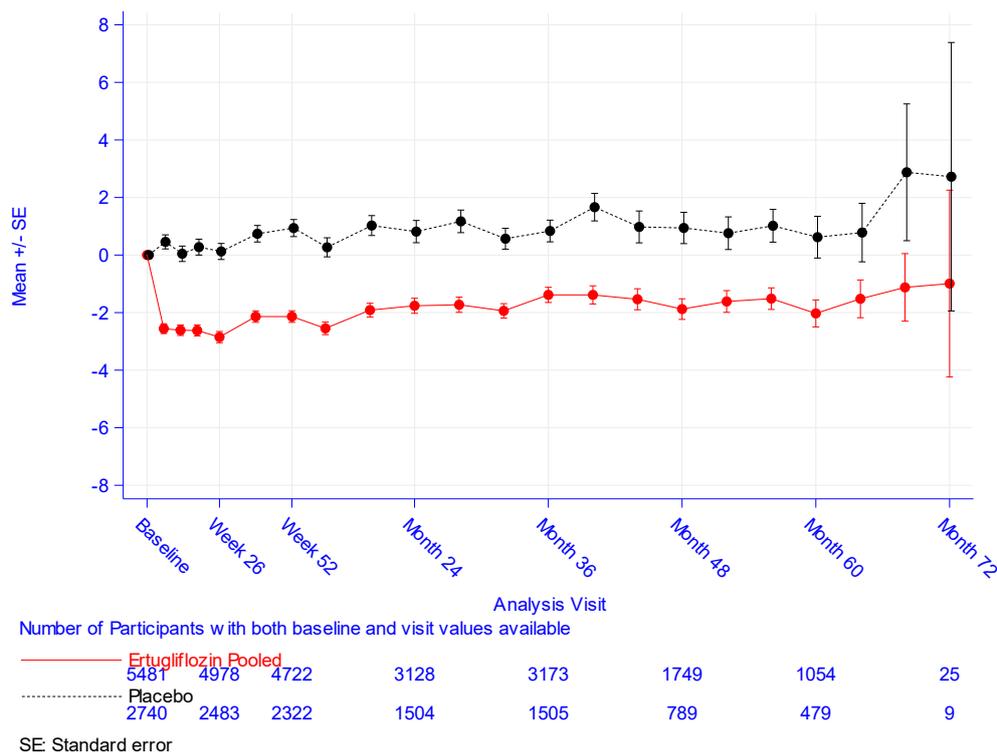


Abbildung 4-31 Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV

Aus Tabelle 4-78 und Abbildung 4-31 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für Ertugliflozin (gepoolt) und dem Kontrollarm vergleichbar ist. Der mittlere systolische Blutdruck steigt leicht unter Schwankungen über den Verlauf der Studie, während die Werte im Interventionsarm gleich zu Beginn der Studie sinken und dann ab Woche 26 wieder leicht ansteigen, aber weiterhin deutlich unter dem Ausgangswert verbleiben.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV						Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Blutdruck	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin gepoolt		5499	5493	133,47 (13,725)	131,18 (14,040)	-2,12 (0,193)	-2,87	< 0,0001	-0,20
Placebo		2747	2745	133,10 (13,945)	133,75 (14,186)	0,75 (0,264)	[-3,47; -2,26]		[-0,24; -0,16]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der systolische Blutdruck veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -2,12 mmHg in der Ertugliflozin (gepoolt) Gruppe und 0,75 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,20 [-0,24; -0,16]) (Tabelle 4-79).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo						
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Blutdruck	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 5 mg		2752	2746	133,70 (13,667)	131,53 (14,146)	-1,86 (0,268)	-2,59	< 0,0001	-0,18
Placebo		2747	2745	133,10 (13,945)	133,75 (14,186)	0,73 (0,270)	[-3,29; -1,88]		[-0,23; -0,13]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Der systolische Blutdruck veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -1,86 mmHg in der Ertugliflozin (5 mg) Gruppe und 0,73 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (SMD [95 %-KI]: -0,18 [- 0,23; -0,13]) (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (FAS)

Studie: VERTIS CV			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo						
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Blutdruck	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
Ertugliflozin 15 mg		2747	2747	133,25 (13,782)	130,83 (13,927)	-2,32 (0,269)	-3,15	< 0,0001	-0,22
Placebo		2747	2745	133,10 (13,945)	133,75 (14,186)	0,83 (0,270)	[-3,85; -2,45]		[-0,27; -0,17]

a: Anzahl der Patienten: full analysis set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen

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

Studie: VERTIS CV			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo						
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Blutdruck	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Der systolische Blutdruck veränderte sich von Baseline zu Woche 52 um -2,32 mmHg in der Ertugliflozin (5 mg) Gruppe und 0,83 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (SMD [95 %-KI]: -0,22 [- 0,27; -0,17]) (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg N ^a = 2746	Placebo N ^a = 2745
Woche 6		
N	2654	2633
Mittelwert (SD)	-2,4 (12,3)	0,5 (12,6)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-9,7; 4,4)	0,0 (-6,7; 7,3)
Min, Max	-54,7; 49,6	-50,0; 60,4
Woche 12		
N	2579	2569
Mittelwert (SD)	-2,5 (12,8)	0,0 (13,6)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,0; 4,7)	0,0 (-7,7; 7,7)
Min, Max	-51,0; 49,3	-66,3; 79,0
Woche 18		
N	2550	2535
Mittelwert (SD)	-2,5 (13,4)	0,3 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,4; 5,4)	0,0 (-8,0; 8,3)
Min, Max	-68,4; 43,4	-73,0; 78,0
Woche 26		
N	2493	2483
Mittelwert (SD)	-2,8 (13,9)	0,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-10,7; 5,3)	0,0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-77,4; 66,7	-64,6; 86,7
Woche 39		
N	2433	2415
Mittelwert (SD)	-1,9 (13,9)	0,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-10,0; 6,0)	0,4 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-67,4; 62,7	-65,6; 63,0
Woche 52		
N	2369	2322
Mittelwert (SD)	-1,9 (13,8)	0,9 (14,3)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-10,0; 6,3)	1,0 (-7,4; 9,3)
Min, Max	-50,4; 57,4	-75,3; 53,6
Monat 16		
N	2097	2015
Mittelwert (SD)	-2,6 (14,1)	0,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-11,3; 6,0)	0,0 (-8,7; 8,7)
Min, Max	-60,7; 70,3	-74,3; 78,0
Monat 20		
N	1902	1795
Mittelwert (SD)	-2,0 (14,5)	1,0 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-10,7; 6,0)	0,7 (-7,7; 9,7)
Min, Max	-53,0; 61,3	-54,4; 57,7
Monat 24		
N	1581	1504
Mittelwert (SD)	-1,5 (14,3)	0,8 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-10,0; 7,0)	0,3 (-7,9; 9,0)
Min, Max	-52,7; 53,0	-72,0; 67,7
Monat 28		
N	1507	1400

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg	Placebo
	N ^a = 2746	N ^a = 2745
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,7)	1,2 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-11,4; 6,7)	1,3 (-8,0; 10,0)
Min, Max	-55,0; 66,7	-66,3; 52,0
Monat 32		
N	1787	1698
Mittelwert (SD)	-2,1 (14,7)	0,6 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,7; 6,6)	0,4 (-8,3; 9,3)
Min, Max	-52,4; 64,4	-80,6; 75,7
Monat 36		
N	1593	1505
Mittelwert (SD)	-1,6 (14,6)	0,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-10,7; 7,6)	0,7 (-7,7; 9,0)
Min, Max	-53,3; 64,7	-71,3; 53,6
Monat 40		
N	1087	1010
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,9)	1,7 (15,2)
Median (Q1; Q3)	-0,6 (-10,7; 7,7)	1,7 (-7,0; 10,7)
Min, Max	-60,7; 60,7	-79,0; 62,0
Monat 44		
N	895	808
Mittelwert (SD)	-1,5 (15,4)	1,0 (15,7)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-11,3; 8,0)	1,0 (-8,7; 10,3)
Min, Max	-55,0; 57,3	-79,0; 60,6
Monat 48		
N	881	789
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,7)	0,9 (15,3)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,4; 8,0)	1,3 (-7,7; 11,0)
Min, Max	-44,6; 54,3	-76,6; 59,0
Monat 52		
N	847	762
Mittelwert (SD)	-1,4 (15,7)	0,8 (15,7)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-11,0; 8,7)	0,7 (-9,0; 10,4)
Min, Max	-56,0; 81,7	-73,6; 52,7
Monat 56		
N	845	733
Mittelwert (SD)	-1,3 (15,2)	1,0 (15,4)
Median (Q1; Q3)	-1,0 (-11,0; 8,0)	1,4 (-8,0; 10,7)
Min, Max	-52,7; 45,4	-85,3; 52,0
Monat 60		
N	525	479
Mittelwert (SD)	-2,2 (15,4)	0,6 (15,9)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-12,0; 8,0)	1,0 (-9,0; 10,7)
Min, Max	-52,0; 45,7	-56,0; 61,7
Monat 64		
N	264	255
Mittelwert (SD)	-1,1 (15,1)	0,8 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (-11,7; 8,3)	1,0 (-8,0; 12,3)
Min, Max	-36,4; 49,6	-68,3; 45,0
Monat 68		

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 5 mg	Placebo
	N ^a = 2746	N ^a = 2745
Monat 72		
N	88	69
Mittelwert (SD)	-0,3 (16,4)	2,9 (19,7)
Median (Q1; Q3)	-0,4 (-11,5; 12,5)	2,7 (-9,6; 15,0)
Min, Max	-42,4; 32,0	-54,3; 52,7
Monat 72		
N	13	9
Mittelwert (SD)	1,3 (18,0)	2,7 (14,0)
Median (Q1; Q3)	0,3 (-10,3; 9,4)	0,7 (-5,0; 13,4)
Min, Max	-25,4; 30,0	-19,0; 20,7
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
	N ^a = 2747	N ^a = 2745
Woche 6		
N	2647	2633
Mittelwert (SD)	-2,7 (12,5)	0,5 (12,6)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-9,7; 4,3)	0,0 (-6,7; 7,3)
Min, Max	-65,4; 49,3	-50,0; 60,4
Woche 12		
N	2577	2569
Mittelwert (SD)	-2,7 (13,2)	0,0 (13,6)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-10,3; 5,3)	0,0 (-7,7; 7,7)
Min, Max	-68,3; 82,3	-66,3; 79,0
Woche 18		
N	2528	2535
Mittelwert (SD)	-2,7 (13,5)	0,3 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-11,0; 5,3)	0,0 (-8,0; 8,3)
Min, Max	-53,7; 55,0	-73,0; 78,0
Woche 26		
N	2485	2483
Mittelwert (SD)	-2,9 (13,8)	0,1 (13,9)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-11,0; 5,0)	0,0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-48,3; 71,7	-64,6; 86,7
Woche 39		
N	2417	2415
Mittelwert (SD)	-2,3 (13,9)	0,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-11,0; 5,7)	0,4 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-57,4; 51,0	-65,6; 63,0
Woche 52		
N	2353	2322
Mittelwert (SD)	-2,4 (13,9)	0,9 (14,3)
Median (Q1; Q3)	-2,3 (-10,7; 5,7)	1,0 (-7,4; 9,3)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg N ^a = 2747	Placebo N ^a = 2745
Min, Max	-63,0; 61,0	-75,3; 53,6
Monat 16		
N	2091	2015
Mittelwert (SD)	-2,5 (14,1)	0,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	-2,4 (-10,7; 6,0)	0,0 (-8,7; 8,7)
Min, Max	-61,0; 64,6	-74,3; 78,0
Monat 20		
N	1839	1795
Mittelwert (SD)	-1,8 (14,7)	1,0 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,4 (-10,7; 6,7)	0,7 (-7,7; 9,7)
Min, Max	-68,3; 73,7	-54,4; 57,7
Monat 24		
N	1547	1504
Mittelwert (SD)	-2,0 (14,8)	0,8 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-11,3; 6,4)	0,3 (-7,9; 9,0)
Min, Max	-69,3; 81,0	-72,0; 67,7
Monat 28		
N	1490	1400
Mittelwert (SD)	-1,5 (14,2)	1,2 (14,7)
Median (Q1; Q3)	-1,6 (-10,0; 6,7)	1,3 (-8,0; 10,0)
Min, Max	-51,0; 47,7	-66,3; 52,0
Monat 32		
N	1762	1698
Mittelwert (SD)	-1,7 (15,1)	0,6 (15,0)
Median (Q1; Q3)	-1,6 (-10,7; 7,4)	0,4 (-8,3; 9,3)
Min, Max	-76,3; 64,6	-80,6; 75,7
Monat 36		
N	1580	1505
Mittelwert (SD)	-1,2 (15,1)	0,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-10,3; 7,3)	0,7 (-7,7; 9,0)
Min, Max	-61,7; 61,4	-71,3; 53,6
Monat 40		
N	1107	1010
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,6)	1,7 (15,2)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-10,4; 7,0)	1,7 (-7,0; 10,7)
Min, Max	-53,7; 91,4	-79,0; 62,0
Monat 44		
N	890	808
Mittelwert (SD)	-1,6 (15,5)	1,0 (15,7)
Median (Q1; Q3)	-2,6 (-11,0; 7,4)	1,0 (-8,7; 10,3)
Min, Max	-59,6; 65,4	-79,0; 60,6
Monat 48		
N	868	789
Mittelwert (SD)	-1,9 (15,3)	0,9 (15,3)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,4; 7,0)	1,3 (-7,7; 11,0)
Min, Max	-62,3; 56,0	-76,6; 59,0
Monat 52		
N	841	762
Mittelwert (SD)	-1,8 (15,3)	0,8 (15,7)

Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg)	Studie: VERTIS CV	
	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
	N ^a = 2747	N ^a = 2745
Median (Q1; Q3)	-1,7 (-11,0; 6,7)	0,7 (-9,0; 10,4)
Min, Max	-55,0; 66,0	-73,6; 52,7
Monat 56		
N	817	733
Mittelwert (SD)	-1,7 (15,3)	1,0 (15,4)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-10,6; 8,0)	1,4 (-8,0; 10,7)
Min, Max	-65,0; 49,3	-85,3; 52,0
Monat 60		
N	529	479
Mittelwert (SD)	-1,9 (15,0)	0,6 (15,9)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,3; 7,7)	1,0 (-9,0; 10,7)
Min, Max	-46,3; 44,7	-56,0; 61,7
Monat 64		
N	286	255
Mittelwert (SD)	-1,9 (15,7)	0,8 (16,2)
Median (Q1; Q3)	-1,3 (-14,0; 8,0)	1,0 (-8,0; 12,3)
Min, Max	-44,7; 46,7	-68,3; 45,0
Monat 68		
N	81	69
Mittelwert (SD)	-2,0 (14,0)	2,9 (19,7)
Median (Q1; Q3)	-2,0 (-11,3; 8,0)	2,7 (-9,6; 15,0)
Min, Max	-34,0; 29,0	-54,3; 52,7
Monat 72		
N	12	9
Mittelwert (SD)	-3,5 (14,4)	2,7 (14,0)
Median (Q1; Q3)	-6,6 (-13,7; 7,0)	0,7 (-5,0; 13,4)
Min, Max	-25,6; 22,0	-19,0; 20,7
a: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.4.4 Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie

Hauptanalyse

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel APaT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie	2941	358 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1400	245 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,57; 0,79]	< 0,001
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population ohne Insulintherapie zu Randomisierung								

Studie:	VERTIS	CV	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
			Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Tabelle 4-84) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,57; 0,79]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abbildung 4-32.

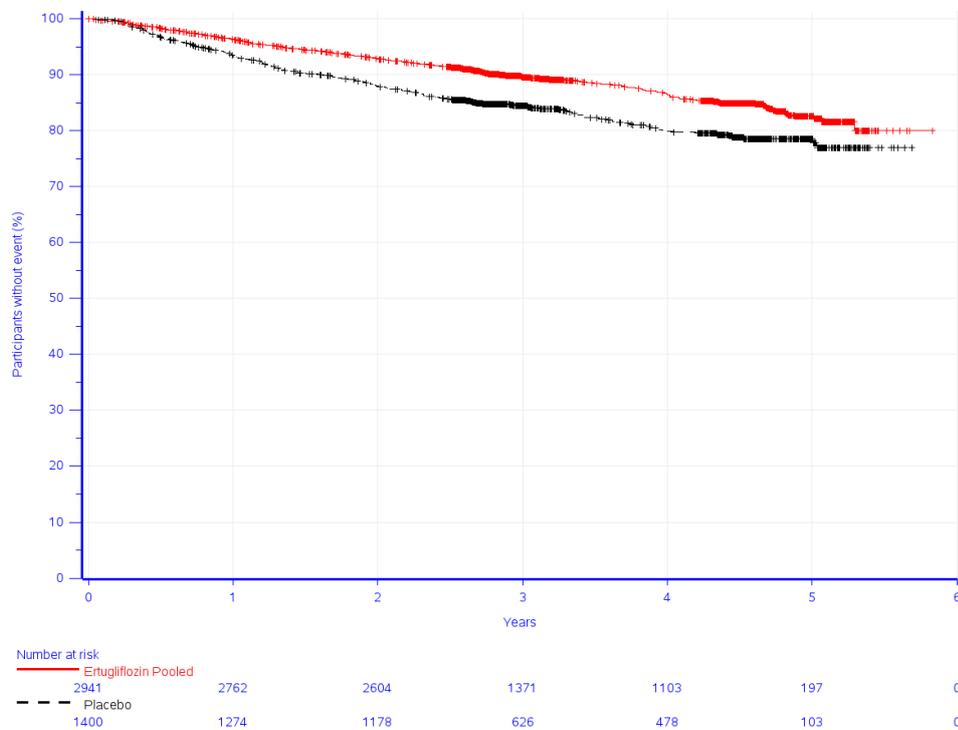


Abbildung 4-32 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin gepoolt) in der Studie VERTIS CV

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie	1442	184 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	1400	245 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,58; 0,85]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population ohne Insulintherapie zu Randomisierung
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Tabelle 4-85) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht.

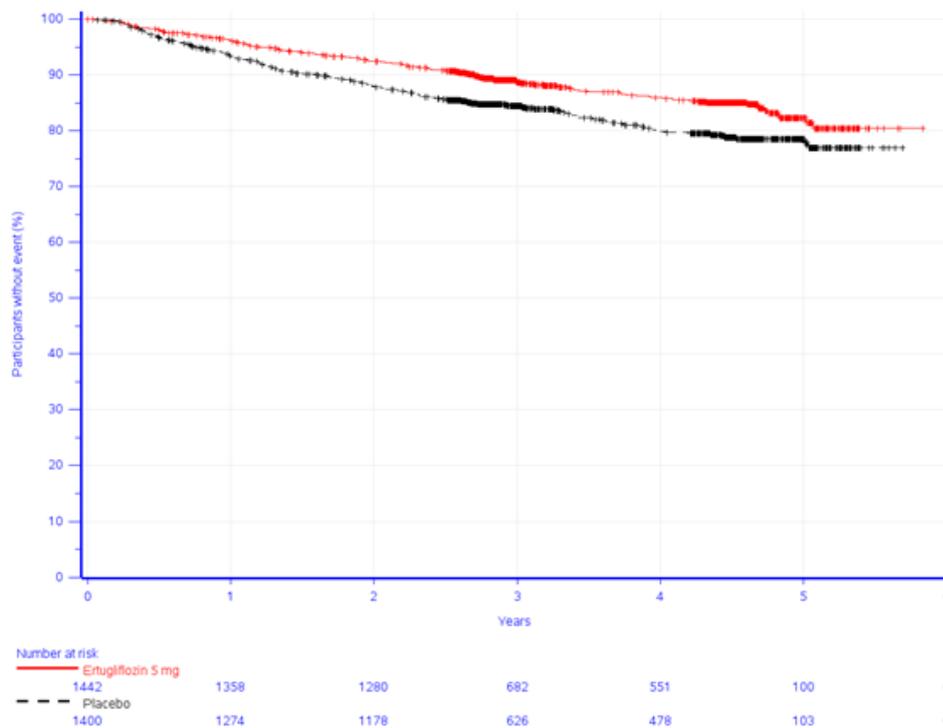


Abbildung 4-33 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg) in der Studie VERTIS CV

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie	1499	174 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1400	245 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,53; 0,78]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population ohne Insulintherapie zu Randomisierung
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Tabelle 4-86) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,53; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). Die mediane Ereigniszeit wurde sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht.

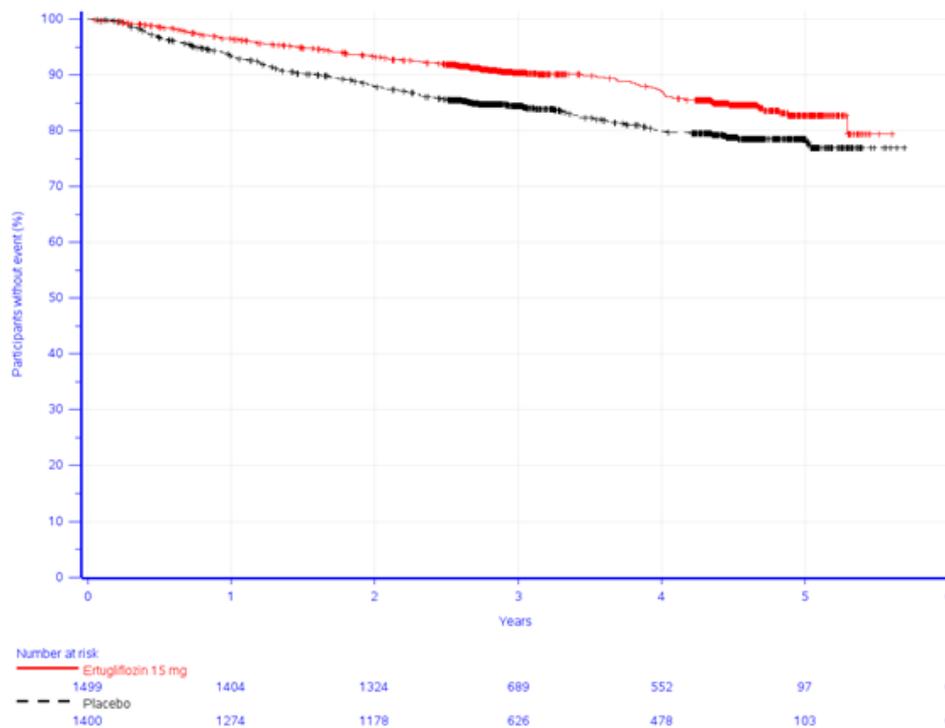


Abbildung 4-34 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg) in der Studie VERTIS CV

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.5 Hypoglykämien– RCT

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<ul style="list-style-type: none"> Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq56 mg/dL) (IR) Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker \leq70 mg/dL) (IR) Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR): Sind definiert als alle Bestätigten symptomatischen Hypoglykämien abzüglich der Schwere Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämie, die externe medizinische Hilfe erforderten (IR) <p>Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt</p>
APaT: All-Patients-as-Treated; IR: including rescue therapy	

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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS CV						
Hypoglykämien	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der Hypoglykämien fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	1312 (23,9)	713 (26,0)	0,92 [0,85; 0,99]	0,038
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL IR	2457 (44,7)	1215 (44,3)	1,01 [0,96; 1,06]	0,688
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	2480 (45,1)	1228 (44,7)	1,01 [0,96; 1,06]	0,723
Schwere Hypoglykämien IR	79 (1,4)	49 (1,8)	0,81 [0,57; 1,15]	0,230

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien < 56 mg/dL (IR) (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]; p = 0,038) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). Bei den Endpunkten Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker ≤70 mg/dL) (IR) (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,96; 1,06]; p = 0,688), Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR) (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,96; 1,06]; p = 0,723) und Schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe benötigen (IR) (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,57; 1,15]; p = 0,230) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-89).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	666 (24,3)	713 (26,0)	0,93 [0,85; 1,02]	0,141
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL IR	1237 (45,0)	1215 (44,3)	1,02 [0,96; 1,08]	0,559
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	1251 (45,6)	1228 (44,7)	1,02 [0,96; 1,08]	0,541
Schwere Hypoglykämien IR	39 (1,4)	49 (1,8)	0,80 [0,52; 1,21]	0,282

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	646 (23,5)	713 (26,0)	0,91 [0,83; 0,99]	0,035
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL IR	1220 (44,4)	1215 (44,3)	1,00 [0,95; 1,06]	0,911
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	1229 (44,7)	1228 (44,7)	1,00 [0,94; 1,06]	0,998
Schwere Hypoglykämien IR	40 (1,5)	49 (1,8)	0,82 [0,54; 1,23]	0,334

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien < 56 mg/dL IR (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,83; 0,99]; p = 0,035) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-91).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Mikrovaskuläre Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung mikrovaskulärer Komplikationen

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Retinopathie ist definiert als CMQ bestehend aus den PTs: Diabetisches Retinoidem, Diabetische Retinopathie, Makulaoedem, Oedem der Retina, Retinopathie, Retinopathie proliferativ, Glaskörperblutung</p> <p>Neuropathie ist definiert als CMQ bestehend aus den PTs: Diabetische Amyotrophie, Diabetisches neuropathisches Ulkus, Diabetische Neuropathie, Diabetische Mononeuropathie, Akute schmerzhafte Neuropathie bei schneller Besserung der Blutzuckereinstellung</p> <p>Die Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population. Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt</p>
<p>APaT: All-Patients-as-Treated; CMQ: Customized MedDRA Query; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term</p>	

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

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

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mikrovaskuläre Komplikationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS CV						
Mikrovaskuläre Komplikationen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der mikrovaskulären Komplikationen fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin gepoolt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Retinopathie IR	116 (2,1)	75 (2,7)	0,77 [0,58; 1,03]	0,078
Neuropathie IR	196 (3,6)	81 (3,0)	1,21 [0,94; 1,56]	0,143

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-94).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin 5 mg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Retinopathie IR	68 (2,5)	75 (2,7)	0,91 [0,66; 1,25]	0,552

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Neuropathie IR	104 (3,8)	81 (3,0)	1,28 [0,96; 1,71]	0,086
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse aus RCT (Ertugliflozin 15 mg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Retinopathie IR	48 (1,7)	75 (2,7)	0,64 [0,45; 0,92]	0,014
Neuropathie IR	92 (3,3)	81 (3,0)	1,13 [0,85; 1,52]	0,398
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied bei Retinopathie IR (RR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,92]; p = 0,014) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-96).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - 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 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse • Schwere Unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse • Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE.</p> <p>Ein UE ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels oder mit dem protokollspezifizierten Verfahren steht – unabhängig von</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder mit dem protokollspezifizierten Verfahren.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p>Darüber hinaus gelten folgenden Kriterien für jegliches unerwünschte Ereignis, obwohl sie gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Definition nicht zur Kategorisierung Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse führen, um lokale Anforderungen zu erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist Krebs • Es steht in Verbindung mit einer Überdosis <p><u>Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten nicht-schweren unerwünschten Ereignis.</p> <p>Ein nicht-schweres unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das nicht die Kriterien eines schweren unerwünschten Ereignisses erfüllt (siehe unten).</p> <p><u>Schwere Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren UE.</p> <p>Ein schweres UE ist jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arbeitsunfähigkeit • Unfähigkeit gewöhnlichen Aktivitäten nachzugehen <p><u>Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="450 280 496 304">UE.</p> <p data-bbox="450 344 1118 369"><u>Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p data-bbox="450 409 1404 539">Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p data-bbox="450 580 1404 770">Ein unerwünschtes Ereignis ohne krankheitsbezogenem Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis ohne die binären Morbiditätsendpunkte, Retinopathie oder Neuropathie. Auszuschließen sind somit Ereignisse wie MACE, MACE plus, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure), Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Renale Ereignisse, Retinopathie und Neuropathie.</p> <p data-bbox="450 810 1302 835"><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p data-bbox="450 875 1404 1005">Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p data-bbox="450 1046 1404 1137">Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis <u>ohne krankheitsbezogenem Ereignis</u> ist jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis ohne die binären Morbiditätsendpunkte, Retinopathie oder Neuropathie (siehe oben).</p> <p data-bbox="450 1178 1219 1202"><u>Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p data-bbox="450 1243 1404 1373">Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses ohne krankheitsbezogenes Ereignis.</p> <p data-bbox="450 1413 1404 1505">Ein schweres unerwünschtes Ereignis <u>ohne krankheitsbezogenem Ereignis</u> ist jegliches schwere unerwünschte Ereignis ohne die binären Morbiditätsendpunkte, Retinopathie oder Neuropathie (siehe oben).</p> <p data-bbox="450 1608 1404 1702">Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert.</p> <p data-bbox="450 1720 1150 1744">Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p data-bbox="450 1762 608 1787">Hauptanalyse</p> <p data-bbox="450 1805 932 1830">Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p data-bbox="450 1848 671 1872">Sensitivitätsanalyse</p> <p data-bbox="450 1890 1342 1955">Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
APaT: All Participants as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardized MedDRA Query	

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 Unerwünschte Ereignisse 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
VERTIS CV						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE gesamt	4682 (85,2)	2349 (85,6)	1,00 [0,98; 1,02]	0,683
Schwerwiegende UE	1895 (34,5)	990 (36,1)	0,96 [0,90; 1,02]	0,160
Nicht-schwere UE	4503 (82,0)	2272 (82,8)	0,99 [0,97; 1,01]	0,376
Schwere UE	1711 (31,1)	878 (32,0)	0,97 [0,91; 1,04]	0,441
Therapieabbruch wegen UE	408 (7,4)	188 (6,8)	1,08 [0,92; 1,28]	0,339
UE gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse	4595 (83,7)	2306 (84,0)	1,00 [0,98; 1,02]	0,680
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1554 (28,3)	798 (29,1)	0,97 [0,91; 1,05]	0,460
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1385 (25,2)	706 (25,7)	0,98 [0,91; 1,06]	0,619

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse) (Tabelle 4-99).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE gesamt	2357 (85,8)	2349 (85,6)	1,00 [0,98; 1,02]	0,783
Schwerwiegende UE	958 (34,9)	990 (36,1)	0,97 [0,90; 1,04]	0,361
Nicht-schwere UE	2266 (82,5)	2272 (82,8)	1,00 [0,97; 1,02]	0,808

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwere UE	857 (31,2)	878 (32,0)	0,98 [0,90; 1,05]	0,536
Therapieabbruch wegen UE	207 (7,5)	188 (6,8)	1,10 [0,91; 1,33]	0,323
UE gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse	2312 (84,2)	2306 (84,0)	1,00 [0,98; 1,03]	0,849
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	795 (29,0)	798 (29,1)	1,00 [0,92; 1,08]	0,922
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	700 (25,5)	706 (25,7)	0,99 [0,91; 1,08]	0,847

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse) (Ertugliflozin 5 mg) (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (APaT)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE gesamt	2325 (84,6)	2349 (85,6)	0,99 [0,97; 1,01]	0,330
Schwerwiegende UE	937 (34,1)	990 (36,1)	0,95 [0,88; 1,02]	0,129
Nicht-schwere UE	2237 (81,4)	2272 (82,8)	0,98 [0,96; 1,01]	0,197
Schwere UE	854 (31,1)	878 (32,0)	0,97 [0,90; 1,05]	0,474
Therapieabbruch wegen UE	201 (7,3)	188 (6,8)	1,07 [0,88; 1,29]	0,499
UE gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse	2283 (83,1)	2306 (84,0)	0,99 [0,97; 1,01]	0,369
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	759 (27,6)	798 (29,1)	0,95 [0,87; 1,03]	0,236
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	685 (24,9)	706 (25,7)	0,97 [0,89; 1,06]	0,505

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschte Ereignisse				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse) (Ertugliflozin 15 mg) (Tabelle 4-101).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-97 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-7 aufgeschlüsselt.</p> <p>Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt.</p>
<p>APaT: All Participants as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 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
VERTIS CV						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher 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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Hauptanalyse

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	315 (5,7)	162 (5,9)	0,97 [0,81; 1,17]	0,760	0,874
Anaemie	151 (2,7)	90 (3,3)	0,84 [0,65; 1,08]	0,179	n.s.
Herzerkrankungen	1243 (22,6)	682 (24,8)	0,91 [0,84; 0,99]	0,025	0,096
Akuter Myokardinfarkt	130 (2,4)	73 (2,7)	0,89 [0,67; 1,18]	0,419	n.s.
Angina pectoris	175 (3,2)	112 (4,1)	0,78 [0,62; 0,99]	0,037	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Angina pectoris instabil	153 (2,8)	94 (3,4)	0,81 [0,63; 1,05]	0,109	n.s.
Vorhofflimmern	218 (4,0)	118 (4,3)	0,92 [0,74; 1,15]	0,475	n.s.
Herzinsuffizienz	101 (1,8)	60 (2,2)	0,84 [0,61; 1,15]	0,283	n.s.
Herzinsuffizienz chronisch	63 (1,1)	35 (1,3)	0,90 [0,60; 1,36]	0,613	n.s.
Stauungsinsuffizienz	64 (1,2)	51 (1,9)	0,63 [0,44; 0,90]	0,012	n.s.
Koronare Herzerkrankung	87 (1,6)	52 (1,9)	0,84 [0,59; 1,18]	0,302	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	56 (1,0)	31 (1,1)	0,90 [0,58; 1,40]	0,646	n.s.
Myokardinfarkt	100 (1,8)	39 (1,4)	1,28 [0,89; 1,85]	0,184	n.s.
Myokardiale Ischaemie	48 (0,9)	31 (1,1)	0,77 [0,49; 1,21]	0,262	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	64 (1,2)	20 (0,7)	1,60 [0,97; 2,64]	0,063	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	62 (1,1)	16 (0,6)	1,94 [1,12; 3,35]	0,016	0,096
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	201 (3,7)	100 (3,6)	1,00 [0,79; 1,27]	0,971	0,989
Vertigo	81 (1,5)	39 (1,4)	1,04 [0,71; 1,52]	0,848	n.s.
Endokrine Erkrankungen	81 (1,5)	36 (1,3)	1,12 [0,76; 1,66]	0,555	0,710
Augenerkrankungen	492 (9,0)	276 (10,1)	0,89 [0,77; 1,02]	0,106	0,204
Katarakt	199 (3,6)	113 (4,1)	0,88 [0,70; 1,10]	0,268	n.s.
Diabetische Retinopathie	85 (1,5)	62 (2,3)	0,69 [0,50; 0,95]	0,022	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1236 (22,5)	585 (21,3)	1,06 [0,97; 1,15]	0,220	0,389
Abdominalschmerz	106 (1,9)	57 (2,1)	0,93 [0,68; 1,28]	0,652	n.s.
Schmerzen Oberbauch	67 (1,2)	30 (1,1)	1,12 [0,73; 1,71]	0,615	n.s.
Verstopfung	193 (3,5)	73 (2,7)	1,32 [1,01; 1,72]	0,039	n.s.
Diarrhoe	273 (5,0)	126 (4,6)	1,08 [0,88; 1,33]	0,449	n.s.
Mundtrockenheit	61 (1,1)	20 (0,7)	1,52 [0,92; 2,52]	0,098	n.s.
Dyspepsie	87 (1,6)	37 (1,3)	1,18 [0,80; 1,72]	0,407	n.s.
Gastritis	69 (1,3)	36 (1,3)	0,96 [0,64; 1,43]	0,833	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	82 (1,5)	50 (1,8)	0,82 [0,58; 1,16]	0,263	n.s.
Dickdarmpolyp	48 (0,9)	29 (1,1)	0,83 [0,52; 1,31]	0,417	n.s.
Uebelkeit	138 (2,5)	72 (2,6)	0,96 [0,72; 1,27]	0,764	n.s.
Erbrechen	101 (1,8)	43 (1,6)	1,17 [0,82; 1,67]	0,374	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	747 (13,6)	373 (13,6)	1,00 [0,89; 1,12]	0,989	0,989
Asthenie	98 (1,8)	36 (1,3)	1,36 [0,93; 1,99]	0,110	0,301
Brustkorbschmerz	89 (1,6)	37 (1,3)	1,20 [0,82; 1,76]	0,342	0,539
Todesfall	57 (1,0)	25 (0,9)	1,14 [0,71; 1,82]	0,584	0,695

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Erschöpfung	101 (1,8)	59 (2,1)	0,86 [0,62; 1,18]	0,336	0,539
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	102 (1,9)	49 (1,8)	1,04 [0,74; 1,46]	0,819	0,857
Oedem peripher	70 (1,3)	69 (2,5)	0,51 [0,36; 0,70]	< 0,001	< 0,001
Periphere Schwellung	56 (1,0)	32 (1,2)	0,87 [0,57; 1,35]	0,543	0,695
Leber- und Gallenerkrankungen	257 (4,7)	143 (5,2)	0,90 [0,74; 1,10]	0,291	0,446
Cholelithiasis	77 (1,4)	38 (1,4)	1,01 [0,69; 1,49]	0,949	n.s.
Steatosis hepatis	84 (1,5)	52 (1,9)	0,81 [0,57; 1,14]	0,220	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	44 (0,8)	32 (1,2)	0,69 [0,44; 1,08]	0,103	0,204
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2398 (43,7)	1134 (41,3)	1,06 [1,00; 1,12]	0,043	0,134
Bronchitis	247 (4,5)	137 (5,0)	0,90 [0,73; 1,10]	0,316	0,539
Zellulitis	138 (2,5)	52 (1,9)	1,33 [0,97; 1,82]	0,078	0,246
Zystitis	42 (0,8)	29 (1,1)	0,72 [0,45; 1,16]	0,177	0,428
Gastroenteritis	107 (1,9)	45 (1,6)	1,19 [0,84; 1,68]	0,327	0,539
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	74 (1,3)	9 (0,3)	4,11 [2,06; 8,20]	< 0,001	< 0,001
Herpes zoster	49 (0,9)	36 (1,3)	0,68 [0,44; 1,04]	0,076	0,246
Grippe	237 (4,3)	96 (3,5)	1,23 [0,98; 1,56]	0,076	0,246
Infektion der unteren Atemwege	110 (2,0)	45 (1,6)	1,22 [0,87; 1,72]	0,253	0,539
Nasopharyngitis	382 (7,0)	186 (6,8)	1,03 [0,87; 1,22]	0,763	0,829
Pharyngitis	56 (1,0)	31 (1,1)	0,90 [0,58; 1,40]	0,646	0,731
Pneumonie	203 (3,7)	96 (3,5)	1,06 [0,83; 1,34]	0,650	0,731
Atemwegsinfektion	82 (1,5)	56 (2,0)	0,73 [0,52; 1,02]	0,068	0,246
Virusinfektion der Atemwege	59 (1,1)	36 (1,3)	0,82 [0,54; 1,24]	0,342	0,539
Sinusitis	83 (1,5)	52 (1,9)	0,80 [0,57; 1,12]	0,196	0,458
Infektion der oberen Atemwege	374 (6,8)	205 (7,5)	0,91 [0,77; 1,07]	0,270	0,539
Harnwegsinfektion	538 (9,8)	223 (8,1)	1,21 [1,04; 1,40]	0,014	0,071
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	776 (14,1)	366 (13,3)	1,06 [0,94; 1,19]	0,326	0,468
Kontusion	102 (1,9)	46 (1,7)	1,11 [0,78; 1,56]	0,560	n.s.
Sturz	108 (2,0)	45 (1,6)	1,20 [0,85; 1,69]	0,300	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	112 (2,0)	39 (1,4)	1,44 [1,00; 2,06]	0,049	n.s.
Untersuchungen	880 (16,0)	467 (17,0)	0,94 [0,85; 1,04]	0,251	0,412
Kreatinin im Blut erhoeht	70 (1,3)	39 (1,4)	0,90 [0,61; 1,32]	0,584	0,695
Glukose im Blut erhoeht	68 (1,2)	59 (2,1)	0,58 [0,41; 0,81]	0,002	0,010
Kalium im Blut erhoeht	80 (1,5)	40 (1,5)	1,00 [0,69; 1,46]	0,998	0,998
Blutdruck erhoeht	68 (1,2)	46 (1,7)	0,74 [0,51; 1,07]	0,109	0,301
Glomerulaere Filtrationsrate	105 (1,9)	46 (1,7)	1,14 [0,81; 1,61]	0,452	0,655

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
vermindert					
Glykolisiertes Haemoglobin erhöht	29 (0,5)	28 (1,0)	0,52 [0,31; 0,87]	0,011	0,064
Gewicht erniedrigt	122 (2,2)	40 (1,5)	1,52 [1,07; 2,17]	0,019	0,090
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2404 (43,8)	1273 (46,4)	0,94 [0,90; 0,99]	0,025	0,096
Diabetes mellitus	124 (2,3)	109 (4,0)	0,57 [0,44; 0,73]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	106 (1,9)	71 (2,6)	0,75 [0,55; 1,00]	0,053	0,207
Dyslipidaemie	158 (2,9)	76 (2,8)	1,04 [0,79; 1,36]	0,781	0,834
Gicht	55 (1,0)	27 (1,0)	1,02 [0,64; 1,61]	0,939	0,954
Hyperglykaemie	208 (3,8)	184 (6,7)	0,56 [0,47; 0,69]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	167 (3,0)	97 (3,5)	0,86 [0,67; 1,10]	0,231	0,519
	68 (1,2)	30 (1,1)	1,13 [0,74; 1,74]	0,567	0,695
Hypertriglyzeridaemie					
Hyperurikaemie	67 (1,2)	50 (1,8)	0,67 [0,47; 0,96]	0,030	0,133
Hypoglykaemie	1740 (31,7)	890 (32,4)	0,98 [0,91; 1,04]	0,494	0,676
Hypomagnesaemie	19 (0,3)	49 (1,8)	0,19 [0,11; 0,33]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	57 (1,0)	43 (1,6)	0,66 [0,45; 0,98]	0,039	0,163
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1250 (22,8)	614 (22,4)	1,02 [0,93; 1,11]	0,691	0,837
Arthralgie	246 (4,5)	120 (4,4)	1,02 [0,83; 1,27]	0,824	n.s.
Rueckenschmerzen	274 (5,0)	143 (5,2)	0,96 [0,79; 1,17]	0,666	n.s.
Muskelspasmen	81 (1,5)	30 (1,1)	1,35 [0,89; 2,05]	0,157	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	136 (2,5)	58 (2,1)	1,17 [0,86; 1,59]	0,306	n.s.
Nackenschmerzen	56 (1,0)	29 (1,1)	0,96 [0,62; 1,51]	0,876	n.s.
Osteoarthrose	189 (3,4)	100 (3,6)	0,94 [0,74; 1,20]	0,638	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	200 (3,6)	91 (3,3)	1,10 [0,86; 1,40]	0,450	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	77 (1,4)	27 (1,0)	1,43 [0,92; 2,20]	0,109	n.s.
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	364 (6,6)	151 (5,5)	1,20 [1,00; 1,45]	0,047	0,134
Erkrankungen des Nervensystems	1252 (22,8)	578 (21,1)	1,08 [0,99; 1,18]	0,074	0,189
Stenose der Arteria carotis	65 (1,2)	31 (1,1)	1,05 [0,68; 1,60]	0,830	0,857
Apoplektischer Insult	56 (1,0)	24 (0,9)	1,17 [0,72; 1,88]	0,527	0,695
Diabetische Neuropathie	116 (2,1)	49 (1,8)	1,18 [0,85; 1,65]	0,318	0,539
Schwindelgefuehl	284 (5,2)	93 (3,4)	1,53 [1,21; 1,92]	< 0,001	0,002
Kopfschmerzen	218 (4,0)	105 (3,8)	1,04 [0,83; 1,30]	0,752	0,829
Ischaemischer	71 (1,3)	41 (1,5)	0,87 [0,59; 1,27]	0,458	0,655

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Schlaganfall					
Ischialgie	74 (1,3)	33 (1,2)	1,12 [0,75; 1,68]	0,584	0,695
Synkope	57 (1,0)	23 (0,8)	1,24 [0,76; 2,01]	0,383	0,580
Transitorische ischaemische Attacke	48 (0,9)	30 (1,1)	0,80 [0,51; 1,26]	0,333	0,539
Psychiatrische Erkrankungen	277 (5,0)	147 (5,4)	0,94 [0,78; 1,14]	0,545	0,710
Depression	76 (1,4)	39 (1,4)	0,97 [0,66; 1,43]	0,892	n.s.
Schlaflosigkeit	73 (1,3)	45 (1,6)	0,81 [0,56; 1,17]	0,264	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	926 (16,9)	458 (16,7)	1,01 [0,91; 1,12]	0,843	0,923
Akute Nierenschaedigung	101 (1,8)	60 (2,2)	0,84 [0,61; 1,15]	0,283	0,539
Chronische Nierenerkrankung	104 (1,9)	62 (2,3)	0,84 [0,61; 1,14]	0,266	0,539
Diabetische Nephropathie	59 (1,1)	36 (1,3)	0,82 [0,54; 1,24]	0,342	0,539
Dysurie	77 (1,4)	28 (1,0)	1,37 [0,89; 2,11]	0,145	0,382
Haematurie	80 (1,5)	44 (1,6)	0,91 [0,63; 1,31]	0,607	0,708
Nephrolithiasis	57 (1,0)	40 (1,5)	0,71 [0,48; 1,06]	0,096	0,289
Pollakisurie	114 (2,1)	25 (0,9)	2,28 [1,48; 3,50]	< 0,001	< 0,001
Polyurie	65 (1,2)	9 (0,3)	3,61 [1,80; 7,24]	< 0,001	< 0,001
Nierenzyste	81 (1,5)	46 (1,7)	0,88 [0,61; 1,26]	0,485	0,676
Nierenversagen	51 (0,9)	31 (1,1)	0,82 [0,53; 1,28]	0,387	0,580
	85 (1,5)	47 (1,7)	0,90 [0,63; 1,29]	0,575	0,695
Nierenfunktionsbeein- traechtigung					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	447 (8,1)	125 (4,6)	1,79 [1,47; 2,17]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	95 (1,7)	8 (0,3)	5,93 [2,89; 12,19]	< 0,001	< 0,001
Gutartige Prostatahyperplasie	139 (2,5)	56 (2,0)	1,24 [0,91; 1,69]	0,168	0,422
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	701 (12,8)	387 (14,1)	0,91 [0,81; 1,02]	0,091	0,204
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	81 (1,5)	49 (1,8)	0,83 [0,58; 1,17]	0,287	n.s.
Husten	146 (2,7)	78 (2,8)	0,94 [0,71; 1,23]	0,629	n.s.
Dyspnoe	88 (1,6)	54 (2,0)	0,81 [0,58; 1,14]	0,230	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebe s	601 (10,9)	248 (9,0)	1,21 [1,05; 1,39]	0,007	0,084
Diabetischer Fuss	50 (0,9)	28 (1,0)	0,89 [0,56; 1,41]	0,628	n.s.
Juckreiz	74 (1,3)	25 (0,9)	1,48 [0,94; 2,32]	0,087	n.s.
Ausschlag	64 (1,2)	23 (0,8)	1,39 [0,87; 2,23]	0,171	n.s.
Hautulkus	98 (1,8)	32 (1,2)	1,53 [1,03; 2,27]	0,034	n.s.
Gefäßerkrankungen	776 (14,1)	441 (16,1)	0,88 [0,79; 0,98]	0,019	0,096
Hypertonie	287 (5,2)	174 (6,3)	0,82 [0,69; 0,99]	0,038	n.s.
Hypotonie	89 (1,6)	42 (1,5)	1,06 [0,74; 1,52]	0,758	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	92 (1,7)	48 (1,7)	0,96 [0,68; 1,35]	0,807	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) in der SOC (Tabelle 4-104):

- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Ödem peripher“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,36; 0,70]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,11 [2,06; 8,20]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Glukose im Blut erhöht“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,58 [0,41; 0,81]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,44; 0,73]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$), der PT „Hyperglykämie“ (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,47; 0,69]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) und der PT

„Hypomagnesiämie“ (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,11; 0,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

- „Erkrankungen des Nervensystems“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Schwindelgefühl“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,21; 1,92]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pollakisurie“ (RR [95 %-KI]: 2,28 [1,48; 3,50]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) und der PT „Polyurie“ (RR [95 %-KI]: 3,61 [1,80; 7,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,79 [1,47; 2,17]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In dieser SOC zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,93 [2,89; 12,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	170 (6,2)	162 (5,9)	1,05 [0,85; 1,29]	0,653	0,751
Anaemie	83 (3,0)	90 (3,3)	0,92 [0,69; 1,24]	0,587	n.s.
Herzkrankungen	630 (22,9)	682 (24,8)	0,92 [0,84; 1,01]	0,098	0,265
Akuter Myokardinfarkt	52 (1,9)	73 (2,7)	0,71 [0,50; 1,01]	0,057	n.s.
Angina pectoris	85 (3,1)	112 (4,1)	0,76 [0,58; 1,00]	0,050	n.s.
Angina pectoris instabil	77 (2,8)	94 (3,4)	0,82 [0,61; 1,10]	0,186	n.s.
Vorhofflimmern	112 (4,1)	118 (4,3)	0,95 [0,74; 1,22]	0,684	n.s.
Herzinsuffizienz	53 (1,9)	60 (2,2)	0,88 [0,61; 1,27]	0,505	n.s.
Herzinsuffizienz chronisch	37 (1,3)	35 (1,3)	1,06 [0,67; 1,67]	0,814	n.s.
Stauungsinsuffizienz	29 (1,1)	51 (1,9)	0,57 [0,36; 0,89]	0,013	n.s.
Koronare Herzkrankung	45 (1,6)	52 (1,9)	0,87 [0,58; 1,28]	0,472	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	33 (1,2)	31 (1,1)	1,06 [0,65; 1,73]	0,803	n.s.
Myokardinfarkt	46 (1,7)	39 (1,4)	1,18 [0,77; 1,80]	0,445	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Myokardiale Ischaemie	25 (0,9)	31 (1,1)	0,81 [0,48; 1,36]	0,420	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	30 (1,1)	20 (0,7)	1,50 [0,85; 2,63]	0,156	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	32 (1,2)	16 (0,6)	2,00 [1,10; 3,63]	0,020	0,119
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	112 (4,1)	100 (3,6)	1,12 [0,86; 1,46]	0,402	0,557
Vertigo	46 (1,7)	39 (1,4)	1,18 [0,77; 1,80]	0,445	n.s.
Endokrine Erkrankungen	39 (1,4)	36 (1,3)	1,08 [0,69; 1,70]	0,728	0,762
Augenerkrankungen	255 (9,3)	276 (10,1)	0,92 [0,79; 1,09]	0,335	0,551
Katarakt	98 (3,6)	113 (4,1)	0,87 [0,66; 1,13]	0,291	n.s.
Diabetische Retinopathie	52 (1,9)	62 (2,3)	0,84 [0,58; 1,21]	0,343	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	610 (22,2)	585 (21,3)	1,04 [0,94; 1,15]	0,418	0,557
Abdominalschmerz	51 (1,9)	57 (2,1)	0,89 [0,62; 1,30]	0,559	n.s.
Schmerzen Oberbauch	38 (1,4)	30 (1,1)	1,27 [0,79; 2,04]	0,330	n.s.
Verstopfung	90 (3,3)	73 (2,7)	1,23 [0,91; 1,67]	0,177	n.s.
Diarrhoe	135 (4,9)	126 (4,6)	1,07 [0,85; 1,36]	0,570	n.s.
Mundtrockenheit	35 (1,3)	20 (0,7)	1,75 [1,01; 3,02]	0,042	n.s.
Dyspepsie	44 (1,6)	37 (1,3)	1,19 [0,77; 1,83]	0,434	n.s.
Gastritis	30 (1,1)	36 (1,3)	0,83 [0,51; 1,35]	0,457	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	38 (1,4)	50 (1,8)	0,76 [0,50; 1,15]	0,197	n.s.
Dickdarmpolyp	22 (0,8)	29 (1,1)	0,76 [0,44; 1,32]	0,324	n.s.
Uebelkeit	64 (2,3)	72 (2,6)	0,89 [0,64; 1,24]	0,486	n.s.
Erbrechen	42 (1,5)	43 (1,6)	0,98 [0,64; 1,49]	0,912	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	395 (14,4)	373 (13,6)	1,06 [0,93; 1,21]	0,395	0,557
Asthenie	54 (2,0)	36 (1,3)	1,50 [0,99; 2,28]	0,056	n.s.
Brustkorbschmerz	54 (2,0)	37 (1,3)	1,46 [0,96; 2,21]	0,073	n.s.
Todesfall	35 (1,3)	25 (0,9)	1,40 [0,84; 2,33]	0,195	n.s.
Erschöpfung	46 (1,7)	59 (2,1)	0,78 [0,53; 1,14]	0,200	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	52 (1,9)	49 (1,8)	1,06 [0,72; 1,56]	0,765	n.s.
Oedem peripher	43 (1,6)	69 (2,5)	0,62 [0,43; 0,91]	0,013	n.s.
Periphere Schwellung	25 (0,9)	32 (1,2)	0,78 [0,46; 1,31]	0,351	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	126 (4,6)	143 (5,2)	0,88 [0,70; 1,11]	0,286	0,507
Cholelithiasis	34 (1,2)	38 (1,4)	0,89 [0,56; 1,42]	0,634	n.s.
Steatosis hepatis	45 (1,6)	52 (1,9)	0,87 [0,58; 1,28]	0,472	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	15 (0,5)	32 (1,2)	0,47 [0,25; 0,86]	0,013	0,119
Infektionen und parasitäre	1194 (43,5)	1134 (41,3)	1,05 [0,99; 1,12]	0,104	0,265

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen					
Bronchitis	114 (4,2)	137 (5,0)	0,83 [0,65; 1,06]	0,137	0,306
Zellulitis	63 (2,3)	52 (1,9)	1,21 [0,84; 1,74]	0,301	0,444
Zystitis	19 (0,7)	29 (1,1)	0,65 [0,37; 1,17]	0,147	0,306
Gastroenteritis	56 (2,0)	45 (1,6)	1,24 [0,84; 1,84]	0,270	0,426
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	32 (1,2)	9 (0,3)	3,55 [1,70; 7,43]	< 0,001	0,003
Herpes zoster	25 (0,9)	36 (1,3)	0,69 [0,42; 1,15]	0,156	0,306
Grippe	131 (4,8)	96 (3,5)	1,36 [1,05; 1,77]	0,018	0,079
Infektion der unteren Atemwege	55 (2,0)	45 (1,6)	1,22 [0,83; 1,81]	0,314	0,444
Nasopharyngitis	178 (6,5)	186 (6,8)	0,96 [0,78; 1,17]	0,662	0,769
Pharyngitis	28 (1,0)	31 (1,1)	0,90 [0,54; 1,50]	0,694	0,769
Pneumonie	99 (3,6)	96 (3,5)	1,03 [0,78; 1,36]	0,829	0,859
Atemwegsinfektion	34 (1,2)	56 (2,0)	0,61 [0,40; 0,93]	0,019	0,079
Virusinfektion der Atemwege	25 (0,9)	36 (1,3)	0,69 [0,42; 1,15]	0,156	0,306
Sinusitis	46 (1,7)	52 (1,9)	0,88 [0,60; 1,31]	0,540	0,651
Infektion der oberen Atemwege	197 (7,2)	205 (7,5)	0,96 [0,80; 1,16]	0,676	0,769
Harnwegsinfektion	267 (9,7)	223 (8,1)	1,20 [1,01; 1,42]	0,038	0,119
Virusinfektion	31 (1,1)	17 (0,6)	1,82 [1,01; 3,29]	0,043	0,125
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	386 (14,1)	366 (13,3)	1,05 [0,92; 1,20]	0,436	0,557
Kontusion	50 (1,8)	46 (1,7)	1,09 [0,73; 1,62]	0,682	n.s.
Sturz	54 (2,0)	45 (1,6)	1,20 [0,81; 1,78]	0,362	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	54 (2,0)	39 (1,4)	1,38 [0,92; 2,08]	0,117	n.s.
Untersuchungen	414 (15,1)	467 (17,0)	0,89 [0,78; 1,00]	0,051	0,194
Kreatinin im Blut erhoeht	29 (1,1)	39 (1,4)	0,74 [0,46; 1,20]	0,222	n.s.
Glukose im Blut erhoeht	38 (1,4)	59 (2,1)	0,64 [0,43; 0,96]	0,031	n.s.
Kalium im Blut erhoeht	29 (1,1)	40 (1,5)	0,72 [0,45; 1,17]	0,182	n.s.
Blutdruck erhoeht	30 (1,1)	46 (1,7)	0,65 [0,41; 1,03]	0,064	n.s.
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	38 (1,4)	46 (1,7)	0,83 [0,54; 1,26]	0,378	n.s.
Glykolisiertes Haemoglobin erhoeht	11 (0,4)	28 (1,0)	0,39 [0,20; 0,79]	0,006	n.s.
Gewicht erniedrigt	52 (1,9)	40 (1,5)	1,30 [0,86; 1,96]	0,208	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1212 (44,1)	1273 (46,4)	0,95 [0,90; 1,01]	0,096	0,265
Diabetes mellitus	67 (2,4)	109 (4,0)	0,61 [0,46; 0,83]	0,001	0,009
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	53 (1,9)	71 (2,6)	0,75 [0,52; 1,06]	0,102	0,278
Dyslipidaemie	60 (2,2)	76 (2,8)	0,79 [0,56; 1,10]	0,164	0,306
Gicht	36 (1,3)	27 (1,0)	1,33 [0,81; 2,19]	0,255	0,418

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Hyperglykaemie	108 (3,9)	184 (6,7)	0,59 [0,47; 0,74]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	85 (3,1)	97 (3,5)	0,88 [0,66; 1,17]	0,364	0,498
Hypertriglyzeridaemie	37 (1,3)	30 (1,1)	1,23 [0,76; 1,99]	0,390	0,516
Hyperurikaemie	30 (1,1)	50 (1,8)	0,60 [0,38; 0,94]	0,024	0,090
Hypoglykaemie	883 (32,2)	890 (32,4)	0,99 [0,92; 1,07]	0,833	0,859
Hypomagnesaemie	9 (0,3)	49 (1,8)	0,18 [0,09; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	21 (0,8)	43 (1,6)	0,49 [0,29; 0,82]	0,006	0,029
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	625 (22,8)	614 (22,4)	1,02 [0,92; 1,12]	0,728	0,762
Arthralgie	130 (4,7)	120 (4,4)	1,08 [0,85; 1,38]	0,519	n.s.
Rueckenschmerzen	135 (4,9)	143 (5,2)	0,94 [0,75; 1,19]	0,620	n.s.
Muskelspasmen	33 (1,2)	30 (1,1)	1,10 [0,67; 1,80]	0,705	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	61 (2,2)	58 (2,1)	1,05 [0,74; 1,50]	0,783	n.s.
Nackenschmerzen	30 (1,1)	29 (1,1)	1,03 [0,62; 1,72]	0,897	n.s.
Osteoarthrose	98 (3,6)	100 (3,6)	0,98 [0,75; 1,29]	0,883	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	89 (3,2)	91 (3,3)	0,98 [0,73; 1,30]	0,878	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	38 (1,4)	27 (1,0)	1,41 [0,86; 2,30]	0,170	n.s.
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	178 (6,5)	151 (5,5)	1,18 [0,95; 1,45]	0,126	0,277
Erkrankungen des Nervensystems	639 (23,3)	578 (21,1)	1,11 [1,00; 1,22]	0,048	0,194
Stenose der Arteria carotis	35 (1,3)	31 (1,1)	1,13 [0,70; 1,82]	0,621	n.s.
Apoplektischer Insult	29 (1,1)	24 (0,9)	1,21 [0,71; 2,07]	0,491	n.s.
Diabetische Neuropathie	61 (2,2)	49 (1,8)	1,24 [0,86; 1,81]	0,249	n.s.
Schwindelgefuehl	141 (5,1)	93 (3,4)	1,52 [1,17; 1,96]	0,001	n.s.
Kopfschmerzen	113 (4,1)	105 (3,8)	1,08 [0,83; 1,40]	0,582	n.s.
Ischaemischer Schlaganfall	31 (1,1)	41 (1,5)	0,76 [0,48; 1,20]	0,235	n.s.
Periphere Neuropathie	29 (1,1)	19 (0,7)	1,53 [0,86; 2,71]	0,148	n.s.
Ischialgie	36 (1,3)	33 (1,2)	1,09 [0,68; 1,74]	0,717	n.s.
Synkope	31 (1,1)	23 (0,8)	1,35 [0,79; 2,30]	0,275	n.s.
Transitorische ischaemische Attacke	26 (0,9)	30 (1,1)	0,87 [0,51; 1,46]	0,590	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	127 (4,6)	147 (5,4)	0,86 [0,69; 1,09]	0,214	0,410
Depression	34 (1,2)	39 (1,4)	0,87 [0,55; 1,38]	0,555	n.s.
Schlaflosigkeit	36 (1,3)	45 (1,6)	0,80 [0,52; 1,24]	0,313	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	461 (16,8)	458 (16,7)	1,01 [0,89; 1,13]	0,918	0,918

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Akute Nierenschädigung	48 (1,7)	60 (2,2)	0,80 [0,55; 1,16]	0,243	0,415
Chronische Nierenerkrankung	40 (1,5)	62 (2,3)	0,64 [0,43; 0,96]	0,028	0,095
Diabetische Nephropathie	28 (1,0)	36 (1,3)	0,78 [0,48; 1,27]	0,314	0,444
Dysurie	38 (1,4)	28 (1,0)	1,36 [0,84; 2,20]	0,216	0,385
Haematurie	44 (1,6)	44 (1,6)	1,00 [0,66; 1,51]	0,999	0,999
Nephrolithiasis	33 (1,2)	40 (1,5)	0,82 [0,52; 1,30]	0,409	0,524
Pollakisurie	50 (1,8)	25 (0,9)	2,00 [1,24; 3,22]	0,004	0,022
Polyurie	35 (1,3)	9 (0,3)	3,89 [1,87; 8,07]	< 0,001	< 0,001
Nierenzyste	39 (1,4)	46 (1,7)	0,85 [0,56; 1,29]	0,443	0,551
Nierenversagen	21 (0,8)	31 (1,1)	0,68 [0,39; 1,18]	0,163	0,306
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	49 (1,8)	47 (1,7)	1,04 [0,70; 1,55]	0,838	0,859
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	227 (8,3)	125 (4,6)	1,82 [1,47; 2,24]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	47 (1,7)	8 (0,3)	5,87 [2,78; 12,40]	< 0,001	< 0,001
Gutartige Prostatahyperplasie	72 (2,6)	56 (2,0)	1,29 [0,91; 1,82]	0,153	0,306
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	374 (13,6)	387 (14,1)	0,97 [0,85; 1,10]	0,608	0,736
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	47 (1,7)	49 (1,8)	0,96 [0,64; 1,43]	0,835	n.s.
Husten	90 (3,3)	78 (2,8)	1,15 [0,86; 1,55]	0,348	n.s.
Dyspnoe	40 (1,5)	54 (2,0)	0,74 [0,49; 1,11]	0,145	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	281 (10,2)	248 (9,0)	1,13 [0,96; 1,33]	0,132	0,277
Diabetischer Fuss	24 (0,9)	28 (1,0)	0,86 [0,50; 1,47]	0,576	n.s.
Juckreiz	40 (1,5)	25 (0,9)	1,60 [0,97; 2,63]	0,061	n.s.
Ausschlag	29 (1,1)	23 (0,8)	1,26 [0,73; 2,17]	0,404	n.s.
Hautulkus	45 (1,6)	32 (1,2)	1,41 [0,90; 2,20]	0,136	n.s.
Gefäßerkrankungen	380 (13,8)	441 (16,1)	0,86 [0,76; 0,98]	0,021	0,119
Hypertonie	134 (4,9)	174 (6,3)	0,77 [0,62; 0,96]	0,019	n.s.
Hypotonie	38 (1,4)	42 (1,5)	0,90 [0,59; 1,40]	0,651	n.s.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	47 (1,7)	48 (1,7)	0,98 [0,66; 1,46]	0,916	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Studienarmen wird 'n.a.' berichtet					
f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren					
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) in der SOC (Tabelle 4-105):

- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,55 [1,70; 7,43]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,46; 0,83]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,009$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hyperglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,47; 0,74]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hypomagnesiämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,18 [0,09; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus Typ 2“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,82]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} < 0,029$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigen der PT „Pollakisurie“ (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,24; 3,22]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,022$) und der PT „Polyurie“ (RR [95 %-KI]: 3,89 [1,87; 8,07]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,47; 2,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,87 [2,78; 12,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	145 (5,3)	162 (5,9)	0,89 [0,72; 1,11]	0,315	0,557
Anaemie	68 (2,5)	90 (3,3)	0,76 [0,55; 1,03]	0,075	n.s.
Herzerkrankungen	613 (22,3)	682 (24,8)	0,90 [0,82; 0,99]	0,027	0,125
Akuter Myokardinfarkt	78 (2,8)	73 (2,7)	1,07 [0,78; 1,46]	0,683	n.s.
Angina pectoris	90 (3,3)	112 (4,1)	0,80 [0,61; 1,05]	0,114	n.s.
Angina pectoris instabil	76 (2,8)	94 (3,4)	0,81 [0,60; 1,09]	0,159	n.s.
Vorhofflimmern	106 (3,9)	118 (4,3)	0,90 [0,69; 1,16]	0,410	n.s.
Herzinsuffizienz	48 (1,7)	60 (2,2)	0,80 [0,55; 1,16]	0,242	n.s.
Herzinsuffizienz chronisch	26 (0,9)	35 (1,3)	0,74 [0,45; 1,23]	0,245	n.s.
Stauungsinsuffizienz	35 (1,3)	51 (1,9)	0,69 [0,45; 1,05]	0,081	n.s.
Koronare Herzerkrankung	42 (1,5)	52 (1,9)	0,81 [0,54; 1,21]	0,297	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	23 (0,8)	31 (1,1)	0,74 [0,43; 1,27]	0,273	n.s.
Myokardinfarkt	54 (2,0)	39 (1,4)	1,38 [0,92; 2,08]	0,118	n.s.
Myokardiale Ischaemie	23 (0,8)	31 (1,1)	0,74 [0,43; 1,27]	0,273	n.s.
Ventrikulaere Extrasystolen	34 (1,2)	20 (0,7)	1,70 [0,98; 2,94]	0,056	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	30 (1,1)	16 (0,6)	1,87 [1,02; 3,43]	0,038	0,147
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	89 (3,2)	100 (3,6)	0,89 [0,67; 1,18]	0,413	0,593
Vertigo	35 (1,3)	39 (1,4)	0,90 [0,57; 1,41]	0,637	n.s.
Endokrine Erkrankungen	42 (1,5)	36 (1,3)	1,17 [0,75; 1,81]	0,496	0,634
Augenerkrankungen	237 (8,6)	276 (10,1)	0,86 [0,73; 1,01]	0,069	0,177
Katarakt	101 (3,7)	113 (4,1)	0,89 [0,69; 1,16]	0,400	0,655
Diabetische	33 (1,2)	62 (2,3)	0,53 [0,35; 0,81]	0,003	0,014

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Retinopathie					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	626 (22,8)	585 (21,3)	1,07 [0,97; 1,18]	0,187	0,391
Abdominalschmerz	55 (2,0)	57 (2,1)	0,96 [0,67; 1,39]	0,846	n.s.
Schmerzen Oberbauch	29 (1,1)	30 (1,1)	0,97 [0,58; 1,60]	0,894	n.s.
Verstopfung	103 (3,7)	73 (2,7)	1,41 [1,05; 1,89]	0,022	n.s.
Diarrhoe	138 (5,0)	126 (4,6)	1,09 [0,86; 1,39]	0,453	n.s.
Dyspepsie	43 (1,6)	37 (1,3)	1,16 [0,75; 1,80]	0,501	n.s.
Gastritis	39 (1,4)	36 (1,3)	1,08 [0,69; 1,70]	0,730	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	44 (1,6)	50 (1,8)	0,88 [0,59; 1,31]	0,530	n.s.
Haemorrhoiden	29 (1,1)	19 (0,7)	1,53 [0,86; 2,71]	0,148	n.s.
Dickdarmpolyp	26 (0,9)	29 (1,1)	0,90 [0,53; 1,52]	0,682	n.s.
Uebelkeit	74 (2,7)	72 (2,6)	1,03 [0,75; 1,41]	0,870	n.s.
Erbrechen	59 (2,1)	43 (1,6)	1,37 [0,93; 2,02]	0,111	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	352 (12,8)	373 (13,6)	0,94 [0,82; 1,08]	0,397	0,593
Asthenie	44 (1,6)	36 (1,3)	1,22 [0,79; 1,89]	0,369	0,650
Brustkorbschmerz	35 (1,3)	37 (1,3)	0,95 [0,60; 1,50]	0,810	0,937
Erschöpfung	55 (2,0)	59 (2,1)	0,93 [0,65; 1,34]	0,702	0,871
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	50 (1,8)	49 (1,8)	1,02 [0,69; 1,51]	0,922	0,937
Oedem peripher	27 (1,0)	69 (2,5)	0,39 [0,25; 0,61]	< 0,001	< 0,001
Periphere Schwellung	31 (1,1)	32 (1,2)	0,97 [0,59; 1,58]	0,897	0,937
Leber- und Gallenerkrankungen	131 (4,8)	143 (5,2)	0,92 [0,73; 1,15]	0,453	0,613
Cholelithiasis	43 (1,6)	38 (1,4)	1,13 [0,73; 1,74]	0,578	n.s.
Steatosis hepatis	39 (1,4)	52 (1,9)	0,75 [0,50; 1,13]	0,168	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	29 (1,1)	32 (1,2)	0,91 [0,55; 1,49]	0,697	0,843
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1204 (43,8)	1134 (41,3)	1,06 [1,00; 1,13]	0,059	0,170
Bronchitis	133 (4,8)	137 (5,0)	0,97 [0,77; 1,22]	0,798	0,937
Zellulitis	75 (2,7)	52 (1,9)	1,44 [1,02; 2,04]	0,039	0,163
Zystitis	23 (0,8)	29 (1,1)	0,79 [0,46; 1,37]	0,402	0,655
Gastroenteritis	51 (1,9)	45 (1,6)	1,13 [0,76; 1,69]	0,539	0,748
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	42 (1,5)	9 (0,3)	4,66 [2,27; 9,56]	< 0,001	< 0,001
Herpes zoster	24 (0,9)	36 (1,3)	0,67 [0,40; 1,11]	0,119	0,350
Grippe	106 (3,9)	96 (3,5)	1,10 [0,84; 1,45]	0,477	0,721
Infektion der unteren Atemwege	55 (2,0)	45 (1,6)	1,22 [0,83; 1,80]	0,315	0,636
Nasopharyngitis	204 (7,4)	186 (6,8)	1,10 [0,90; 1,33]	0,348	0,650
Pharyngitis	28 (1,0)	31 (1,1)	0,90 [0,54; 1,50]	0,693	0,871
Pneumonie	104 (3,8)	96 (3,5)	1,08 [0,82; 1,42]	0,568	0,749
Atemwegsinfektion	48 (1,7)	56 (2,0)	0,86 [0,58; 1,25]	0,426	0,661
Virusinfektion der Atemwege	34 (1,2)	36 (1,3)	0,94 [0,59; 1,50]	0,808	0,937
Sinusitis	37 (1,3)	52 (1,9)	0,71 [0,47; 1,08]	0,108	0,335

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Infektion der oberen Atemwege	177 (6,4)	205 (7,5)	0,86 [0,71; 1,05]	0,136	0,372
Harnwegsinfektion	271 (9,9)	223 (8,1)	1,21 [1,03; 1,44]	0,024	0,107
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	390 (14,2)	366 (13,3)	1,06 [0,93; 1,22]	0,353	0,580
Kontusion	52 (1,9)	46 (1,7)	1,13 [0,76; 1,67]	0,543	n.s.
Sturz	54 (2,0)	45 (1,6)	1,20 [0,81; 1,77]	0,363	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	58 (2,1)	39 (1,4)	1,49 [0,99; 2,22]	0,052	n.s.
Untersuchungen	466 (17,0)	467 (17,0)	1,00 [0,89; 1,12]	0,962	0,962
Kreatinin im Blut erhöht	41 (1,5)	39 (1,4)	1,05 [0,68; 1,62]	0,824	0,937
Glukose im Blut erhöht	30 (1,1)	59 (2,1)	0,51 [0,33; 0,79]	0,002	0,011
Kalium im Blut erhöht	51 (1,9)	40 (1,5)	1,27 [0,85; 1,92]	0,246	0,559
Blutdruck erhöht	38 (1,4)	46 (1,7)	0,83 [0,54; 1,26]	0,377	0,650
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	67 (2,4)	46 (1,7)	1,46 [1,00; 2,11]	0,046	0,169
Glykolisiertes Haemoglobin erhöht	18 (0,7)	28 (1,0)	0,64 [0,36; 1,16]	0,138	0,372
Gewicht erniedrigt	70 (2,5)	40 (1,5)	1,75 [1,19; 2,57]	0,004	0,019
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1192 (43,4)	1273 (46,4)	0,94 [0,88; 0,99]	0,026	0,125
Diabetes mellitus	57 (2,1)	109 (4,0)	0,52 [0,38; 0,72]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	53 (1,9)	71 (2,6)	0,75 [0,52; 1,06]	0,101	0,330
Dyslipidaemie	98 (3,6)	76 (2,8)	1,29 [0,96; 1,73]	0,091	0,314
Hyperglykaemie	100 (3,6)	184 (6,7)	0,54 [0,43; 0,69]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	82 (3,0)	97 (3,5)	0,84 [0,63; 1,13]	0,252	0,559
Hypertriglyzeridaemie	31 (1,1)	30 (1,1)	1,03 [0,63; 1,70]	0,900	0,937
Hyperurikaemie	37 (1,3)	50 (1,8)	0,74 [0,49; 1,13]	0,159	0,411
Hypoglykaemie	857 (31,2)	890 (32,4)	0,96 [0,89; 1,04]	0,330	0,639
Hypomagnesaemie	10 (0,4)	49 (1,8)	0,20 [0,10; 0,40]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	36 (1,3)	43 (1,6)	0,84 [0,54; 1,30]	0,426	0,661
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	625 (22,8)	614 (22,4)	1,02 [0,92; 1,12]	0,733	0,843
Arthralgie	116 (4,2)	120 (4,4)	0,97 [0,75; 1,24]	0,786	n.s.
Rueckenschmerzen	139 (5,1)	143 (5,2)	0,97 [0,77; 1,22]	0,802	n.s.
Muskelspasmen	48 (1,7)	30 (1,1)	1,60 [1,02; 2,52]	0,040	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	75 (2,7)	58 (2,1)	1,29 [0,92; 1,81]	0,137	n.s.
Nackenschmerzen	26 (0,9)	29 (1,1)	0,90 [0,53; 1,52]	0,682	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Osteoarthritis	91 (3,3)	100 (3,6)	0,91 [0,69; 1,20]	0,504	n.s.
Schmerz in einer Extremität	111 (4,0)	91 (3,3)	1,22 [0,93; 1,60]	0,153	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsäule	39 (1,4)	27 (1,0)	1,44 [0,89; 2,35]	0,138	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	186 (6,8)	151 (5,5)	1,23 [1,00; 1,52]	0,050	0,164
Erkrankungen des Nervensystems	613 (22,3)	578 (21,1)	1,06 [0,96; 1,17]	0,258	0,494
Stenose der Arteria carotis	30 (1,1)	31 (1,1)	0,97 [0,59; 1,59]	0,895	0,937
Diabetische Neuropathie	55 (2,0)	49 (1,8)	1,12 [0,77; 1,64]	0,555	0,748
Schwindelgefühl	143 (5,2)	93 (3,4)	1,54 [1,19; 1,98]	< 0,001	0,006
Kopfschmerzen	105 (3,8)	105 (3,8)	1,00 [0,77; 1,30]	0,996	0,996
Ischämischer Schlaganfall	40 (1,5)	41 (1,5)	0,97 [0,63; 1,50]	0,908	0,937
Ischialgie	38 (1,4)	33 (1,2)	1,15 [0,72; 1,83]	0,552	0,748
Transitorische ischämische Attacke	22 (0,8)	30 (1,1)	0,73 [0,42; 1,27]	0,264	0,564
Psychiatrische Erkrankungen	150 (5,5)	147 (5,4)	1,02 [0,82; 1,27]	0,863	0,902
Angst	30 (1,1)	20 (0,7)	1,50 [0,85; 2,63]	0,156	n.s.
Depression	42 (1,5)	39 (1,4)	1,08 [0,70; 1,66]	0,740	n.s.
Schlaflosigkeit	37 (1,3)	45 (1,6)	0,82 [0,53; 1,27]	0,372	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	465 (16,9)	458 (16,7)	1,01 [0,90; 1,14]	0,810	0,887
Akute Nierenschädigung	53 (1,9)	60 (2,2)	0,88 [0,61; 1,27]	0,503	0,743
Chronische Nierenerkrankung	64 (2,3)	62 (2,3)	1,03 [0,73; 1,46]	0,860	0,937
Diabetische Nephropathie	31 (1,1)	36 (1,3)	0,86 [0,53; 1,39]	0,537	0,748
Dysurie	39 (1,4)	28 (1,0)	1,39 [0,86; 2,26]	0,177	0,440
Haematurie	36 (1,3)	44 (1,6)	0,82 [0,53; 1,27]	0,366	0,650
Nephrolithiasis	24 (0,9)	40 (1,5)	0,60 [0,36; 0,99]	0,044	0,169
Pollakisurie	64 (2,3)	25 (0,9)	2,56 [1,62; 4,05]	< 0,001	< 0,001
Polyurie	30 (1,1)	9 (0,3)	3,33 [1,58; 7,00]	< 0,001	0,005
Nierenzyste	42 (1,5)	46 (1,7)	0,91 [0,60; 1,38]	0,665	0,859
Nierenversagen	30 (1,1)	31 (1,1)	0,97 [0,59; 1,59]	0,895	0,937
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	36 (1,3)	47 (1,7)	0,77 [0,50; 1,18]	0,223	0,531
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	220 (8,0)	125 (4,6)	1,76 [1,42; 2,18]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	48 (1,7)	8 (0,3)	6,00 [2,84; 12,65]	< 0,001	< 0,001
Gutartige Prostatahyperplasie	67 (2,4)	56 (2,0)	1,20 [0,84; 1,70]	0,318	0,636
Vulvovaginaler	28 (1,0)	5 (0,2)	5,60 [2,16; 14,47]	< 0,001	< 0,001

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b					
Pruritus					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	327 (11,9)	387 (14,1)	0,84 [0,74; 0,97]	0,016	0,120
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	34 (1,2)	49 (1,8)	0,69 [0,45; 1,07]	0,096	n.s.
Husten	56 (2,0)	78 (2,8)	0,72 [0,51; 1,01]	0,054	n.s.
Dyspnoe	48 (1,7)	54 (2,0)	0,89 [0,60; 1,31]	0,546	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	320 (11,6)	248 (9,0)	1,29 [1,10; 1,51]	0,001	0,017
Diabetischer Fuss	26 (0,9)	28 (1,0)	0,93 [0,55; 1,58]	0,782	n.s.
Juckreiz	34 (1,2)	25 (0,9)	1,36 [0,81; 2,27]	0,240	n.s.
Ausschlag	35 (1,3)	23 (0,8)	1,52 [0,90; 2,57]	0,114	n.s.
Hautulkus	53 (1,9)	32 (1,2)	1,66 [1,07; 2,56]	0,022	n.s.
Gefäßerkrankungen	396 (14,4)	441 (16,1)	0,90 [0,79; 1,02]	0,089	0,205
Hypertonie	153 (5,6)	174 (6,3)	0,88 [0,71; 1,08]	0,229	n.s.
Hypotonie	51 (1,9)	42 (1,5)	1,21 [0,81; 1,82]	0,348	n.s.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	45 (1,6)	48 (1,7)	0,94 [0,63; 1,40]	0,751	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) in der SOC (Tabelle 4-106):

- „Augenerkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetische Retinopathie“ einen

- signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,014$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,66 [2,27; 9,56]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Glukose im Blut erhöht“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,011$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Gewicht erniedrigt“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,75 [1,19; 2,57]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,019$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,38; 0,72]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hyperglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,43; 0,69]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hypomagnesiämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,10; 0,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pollakisurie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,62; 4,05]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Polyurie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,33 [1,58; 7,00]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
 - „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,42; 2,18]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC

zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 6,00 [2,84; 12,65]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,42; 2,18]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Vulvovaginaler Pruritus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,60 [2,16; 14,47]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,29 [1,10; 1,51]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,017$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Hauptanalyse

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Herzerkrankungen	746 (13,6)	434 (15,8)	0,86 [0,77; 0,96]	0,006	0,091
Akuter Myokardinfarkt	128 (2,3)	73 (2,7)	0,88 [0,66; 1,16]	0,361	n.s.
Angina pectoris	80 (1,5)	49 (1,8)	0,82 [0,57; 1,16]	0,257	n.s.
Angina pectoris instabil	145 (2,6)	89 (3,2)	0,81 [0,63; 1,06]	0,121	n.s.
Vorhofflimmern	61 (1,1)	37 (1,3)	0,82 [0,55; 1,24]	0,349	n.s.
Herzinsuffizienz	69 (1,3)	43 (1,6)	0,80 [0,55; 1,17]	0,252	n.s.
Stauungsinsuffizienz	47 (0,9)	35 (1,3)	0,67 [0,43; 1,04]	0,071	n.s.
Koronare Herzerkrankung	69 (1,3)	38 (1,4)	0,91 [0,61; 1,34]	0,628	n.s.
Myokardinfarkt	88 (1,6)	37 (1,3)	1,19 [0,81; 1,74]	0,374	n.s.
Augenerkrankungen	40 (0,7)	31 (1,1)	0,64 [0,40; 1,03]	0,063	0,240
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	162 (2,9)	59 (2,1)	1,37 [1,02; 1,84]	0,034	0,239
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	153 (2,8)	75 (2,7)	1,02 [0,78; 1,34]	0,890	0,890
Todesfall	57 (1,0)	25 (0,9)	1,14 [0,71; 1,82]	0,584	n.s.
Leber- und	54 (1,0)	35 (1,3)	0,77 [0,51; 1,18]	0,227	0,353

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Gallenerkrankungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	376 (6,8)	176 (6,4)	1,07 [0,90; 1,27]	0,458	0,642
Pneumonie	97 (1,8)	45 (1,6)	1,08 [0,76; 1,53]	0,677	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	147 (2,7)	80 (2,9)	0,92 [0,70; 1,20]	0,534	0,679
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	94 (1,7)	62 (2,3)	0,76 [0,55; 1,04]	0,086	0,240
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	119 (2,2)	58 (2,1)	1,03 [0,75; 1,40]	0,875	0,890
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	276 (5,0)	118 (4,3)	1,17 [0,95; 1,44]	0,146	0,330
Erkrankungen des Nervensystems	305 (5,6)	145 (5,3)	1,05 [0,87; 1,27]	0,611	0,713
Ischaemischer Schlaganfall	69 (1,3)	41 (1,5)	0,84 [0,57; 1,23]	0,376	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	88 (1,6)	55 (2,0)	0,80 [0,57; 1,12]	0,188	0,330
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	107 (1,9)	66 (2,4)	0,81 [0,60; 1,10]	0,173	0,330
Gefäßerkrankungen	158 (2,9)	99 (3,6)	0,80 [0,62; 1,02]	0,072	0,240

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) in den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-107).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Herzerkrankungen	362 (13,2)	434 (15,8)	0,83 [0,73; 0,95]	0,006	0,080
Akuter Myokardinfarkt	52 (1,9)	73 (2,7)	0,71 [0,50; 1,01]	0,057	n.s.
Angina pectoris	38 (1,4)	49 (1,8)	0,78 [0,51; 1,18]	0,234	n.s.
Angina pectoris instabil	74 (2,7)	89 (3,2)	0,83 [0,61; 1,13]	0,232	n.s.
Vorhofflimmern	30 (1,1)	37 (1,3)	0,81 [0,50; 1,31]	0,389	n.s.
Herzinsuffizienz	35 (1,3)	43 (1,6)	0,81 [0,52; 1,27]	0,361	n.s.
Stauungsinsuffizienz	19 (0,7)	35 (1,3)	0,54 [0,31; 0,95]	0,029	n.s.
Koronare Herzerkrankung	35 (1,3)	38 (1,4)	0,92 [0,58; 1,45]	0,723	n.s.
Myokardinfarkt	39 (1,4)	37 (1,3)	1,05 [0,67; 1,65]	0,819	n.s.
Augenerkrankungen	19 (0,7)	31 (1,1)	0,61 [0,35; 1,08]	0,088	0,403
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78 (2,8)	59 (2,1)	1,32 [0,95; 1,85]	0,101	0,403
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95 (3,5)	75 (2,7)	1,27 [0,94; 1,71]	0,120	0,403
Todesfall	35 (1,3)	25 (0,9)	1,40 [0,84; 2,33]	0,195	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	30 (1,1)	35 (1,3)	0,86 [0,53; 1,39]	0,532	0,643
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	197 (7,2)	176 (6,4)	1,12 [0,92; 1,36]	0,262	0,523
Pneumonie	51 (1,9)	45 (1,6)	1,13 [0,76; 1,69]	0,538	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	78 (2,8)	80 (2,9)	0,97 [0,72; 1,33]	0,870	0,870
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (2,0)	62 (2,3)	0,87 [0,61; 1,25]	0,452	0,643
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	65 (2,4)	58 (2,1)	1,12 [0,79; 1,59]	0,525	0,643
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten	141 (5,1)	118 (4,3)	1,19 [0,94; 1,52]	0,144	0,403

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
und Polypen)					
Erkrankungen des Nervensystems	150 (5,5)	145 (5,3)	1,03 [0,83; 1,29]	0,767	0,826
Ischaemischer Schlaganfall	29 (1,1)	41 (1,5)	0,71 [0,44; 1,13]	0,148	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	49 (1,8)	55 (2,0)	0,89 [0,61; 1,30]	0,551	0,643
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (2,1)	66 (2,4)	0,89 [0,63; 1,26]	0,525	0,643
Gefäßerkrankungen	84 (3,1)	99 (3,6)	0,85 [0,64; 1,13]	0,258	0,523

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) in den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Herzerkrankungen	384 (14,0)	434 (15,8)	0,88 [0,78; 1,00]	0,057	0,198
Akuter	76 (2,8)	73 (2,7)	1,04 [0,76; 1,43]	0,807	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Myokardinfarkt					
Angina pectoris	42 (1,5)	49 (1,8)	0,86 [0,57; 1,29]	0,457	n.s.
Angina pectoris instabil	71 (2,6)	89 (3,2)	0,80 [0,59; 1,08]	0,147	n.s.
Vorhofflimmern	31 (1,1)	37 (1,3)	0,84 [0,52; 1,35]	0,462	n.s.
Herzinsuffizienz	34 (1,2)	43 (1,6)	0,79 [0,51; 1,24]	0,300	n.s.
Stauungsinsuffizienz	28 (1,0)	35 (1,3)	0,80 [0,49; 1,31]	0,374	n.s.
Koronare Herzerkrankung	34 (1,2)	38 (1,4)	0,89 [0,56; 1,42]	0,633	n.s.
Myokardinfarkt	49 (1,8)	37 (1,3)	1,32 [0,87; 2,02]	0,193	n.s.
Augenerkrankungen	21 (0,8)	31 (1,1)	0,68 [0,39; 1,17]	0,163	0,253
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84 (3,1)	59 (2,1)	1,42 [1,02; 1,98]	0,035	0,198
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (2,1)	75 (2,7)	0,77 [0,55; 1,08]	0,135	0,253
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (0,9)	35 (1,3)	0,69 [0,41; 1,15]	0,149	0,253
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	179 (6,5)	176 (6,4)	1,02 [0,83; 1,24]	0,875	0,875
Zellulitis	31 (1,1)	21 (0,8)	1,48 [0,85; 2,56]	0,164	n.s.
Pneumonie	46 (1,7)	45 (1,6)	1,02 [0,68; 1,54]	0,919	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69 (2,5)	80 (2,9)	0,86 [0,63; 1,18]	0,359	0,456
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (1,5)	62 (2,3)	0,64 [0,43; 0,96]	0,028	0,198
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	54 (2,0)	58 (2,1)	0,93 [0,64; 1,34]	0,700	0,754
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	135 (4,9)	118 (4,3)	1,14 [0,90; 1,46]	0,276	0,387
Erkrankungen des Nervensystems	155 (5,6)	145 (5,3)	1,07 [0,86; 1,33]	0,557	0,650
Ischaemischer Schlaganfall	40 (1,5)	41 (1,5)	0,97 [0,63; 1,50]	0,908	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (1,4)	55 (2,0)	0,71 [0,47; 1,06]	0,095	0,222
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (1,7)	66 (2,4)	0,73 [0,50; 1,05]	0,088	0,222
Gefäßerkrankungen	74 (2,7)	99 (3,6)	0,75 [0,56; 1,00]	0,053	0,198

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten					
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet					
e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet					
f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren					
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) in den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-109).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Hauptanalyse

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	292 (5,3)	159 (5,8)	0,92 [0,76; 1,11]	0,370	0,560
Anaemie	143 (2,6)	89 (3,2)	0,80 [0,62; 1,04]	0,098	n.s.
Herzerkrankungen	840 (15,3)	454 (16,5)	0,92 [0,83; 1,03]	0,143	0,372
Angina pectoris	116 (2,1)	83 (3,0)	0,70 [0,53; 0,92]	0,011	n.s.
Vorhofflimmern	181 (3,3)	95 (3,5)	0,95 [0,75; 1,22]	0,694	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	53 (1,0)	29 (1,1)	0,91 [0,58; 1,43]	0,693	n.s.

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Herz-Kreislauferkrankungen	61 (1,1)	20 (0,7)	1,52 [0,92; 2,52]	0,098	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	61 (1,1)	20 (0,7)	1,52 [0,92; 2,52]	0,098	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	60 (1,1)	13 (0,5)	2,31 [1,27; 4,19]	0,005	0,050
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	195 (3,5)	95 (3,5)	1,03 [0,81; 1,31]	0,836	0,839
Vertigo	77 (1,4)	37 (1,3)	1,04 [0,70; 1,54]	0,844	n.s.
Endokrine Erkrankungen	79 (1,4)	34 (1,2)	1,16 [0,78; 1,73]	0,463	0,560
Augenerkrankungen	484 (8,8)	262 (9,5)	0,92 [0,80; 1,07]	0,274	0,475
Katarakt	195 (3,5)	107 (3,9)	0,91 [0,72; 1,15]	0,428	n.s.
Diabetische Retinopathie	83 (1,5)	58 (2,1)	0,72 [0,51; 1,00]	0,047	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1162 (21,2)	561 (20,4)	1,04 [0,95; 1,13]	0,451	0,560
Abdominalschmerz	100 (1,8)	55 (2,0)	0,91 [0,66; 1,26]	0,564	n.s.
Schmerzen Oberbauch	62 (1,1)	30 (1,1)	1,03 [0,67; 1,59]	0,884	n.s.
Verstopfung	187 (3,4)	73 (2,7)	1,28 [0,98; 1,67]	0,068	n.s.
Diarrhoe	267 (4,9)	124 (4,5)	1,08 [0,87; 1,32]	0,490	n.s.
Mundtrockenheit	61 (1,1)	20 (0,7)	1,52 [0,92; 2,52]	0,098	n.s.
Dyspepsie	86 (1,6)	36 (1,3)	1,19 [0,81; 1,76]	0,368	n.s.
Gastritis	67 (1,2)	33 (1,2)	1,01 [0,67; 1,54]	0,945	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	77 (1,4)	49 (1,8)	0,79 [0,55; 1,12]	0,182	n.s.
Dickdarmpolyp	46 (0,8)	29 (1,1)	0,79 [0,50; 1,26]	0,324	n.s.
Uebelkeit	136 (2,5)	70 (2,6)	0,97 [0,73; 1,29]	0,839	n.s.
Erbrechen	97 (1,8)	42 (1,5)	1,15 [0,81; 1,65]	0,433	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	633 (11,5)	321 (11,7)	0,99 [0,87; 1,12]	0,820	0,839
Asthenie	96 (1,7)	34 (1,2)	1,41 [0,96; 2,08]	0,081	0,222
Brustkorbschmerz	73 (1,3)	35 (1,3)	1,04 [0,70; 1,56]	0,839	0,871
Erschöpfung	97 (1,8)	58 (2,1)	0,84 [0,61; 1,15]	0,275	0,503
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	73 (1,3)	36 (1,3)	1,01 [0,68; 1,51]	0,948	0,948
Oedem peripher	68 (1,2)	69 (2,5)	0,49 [0,35; 0,69]	< 0,001	< 0,001
Periphere Schwellung	56 (1,0)	32 (1,2)	0,87 [0,57; 1,35]	0,543	0,663
Leber- und Gallenerkrankungen	222 (4,0)	125 (4,6)	0,89 [0,72; 1,10]	0,275	0,475
Cholelithiasis	63 (1,1)	31 (1,1)	1,02 [0,66; 1,56]	0,944	n.s.
Steatosis hepatis	84 (1,5)	51 (1,9)	0,82 [0,58; 1,16]	0,268	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	38 (0,7)	28 (1,0)	0,68 [0,42; 1,10]	0,115	0,372
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2263 (41,2)	1061 (38,7)	1,07 [1,01; 1,13]	0,026	0,122

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Bronchitis	237 (4,3)	130 (4,7)	0,91 [0,74; 1,12]	0,382	0,568
Zellulitis	99 (1,8)	34 (1,2)	1,46 [0,99; 2,14]	0,056	0,190
Zystitis	41 (0,7)	29 (1,1)	0,71 [0,44; 1,13]	0,148	0,340
Gastroenteritis	99 (1,8)	41 (1,5)	1,21 [0,84; 1,73]	0,307	0,512
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	74 (1,3)	9 (0,3)	4,11 [2,06; 8,20]	< 0,001	< 0,001
Herpes zoster	48 (0,9)	36 (1,3)	0,67 [0,43; 1,02]	0,062	0,191
Grippe	231 (4,2)	93 (3,4)	1,24 [0,98; 1,57]	0,072	0,209
Infektion der unteren Atemwege	109 (2,0)	44 (1,6)	1,24 [0,87; 1,75]	0,227	0,446
Nasopharyngitis	381 (6,9)	186 (6,8)	1,02 [0,86; 1,21]	0,787	0,838
Pharyngitis	55 (1,0)	31 (1,1)	0,89 [0,57; 1,37]	0,590	0,705
Pneumonie	121 (2,2)	58 (2,1)	1,04 [0,76; 1,42]	0,792	0,838
Atemwegsinfektion	78 (1,4)	56 (2,0)	0,70 [0,50; 0,98]	0,036	0,141
Virusinfektion der Atemwege	59 (1,1)	35 (1,3)	0,84 [0,56; 1,28]	0,418	0,590
Sinusitis	83 (1,5)	49 (1,8)	0,85 [0,60; 1,20]	0,350	0,567
Infektion der oberen Atemwege	373 (6,8)	201 (7,3)	0,93 [0,79; 1,09]	0,371	0,567
Harnwegsinfektion	522 (9,5)	211 (7,7)	1,24 [1,06; 1,44]	0,006	0,032
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	688 (12,5)	319 (11,6)	1,08 [0,95; 1,22]	0,238	0,475
Kontusion	97 (1,8)	45 (1,6)	1,08 [0,76; 1,53]	0,677	n.s.
Sturz	100 (1,8)	45 (1,6)	1,11 [0,78; 1,57]	0,556	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	106 (1,9)	38 (1,4)	1,39 [0,97; 2,01]	0,075	n.s.
Untersuchungen	859 (15,6)	461 (16,8)	0,93 [0,84; 1,03]	0,178	0,408
Kreatinin im Blut erhoeht	67 (1,2)	38 (1,4)	0,88 [0,59; 1,31]	0,530	0,663
Glukose im Blut erhoeht	67 (1,2)	59 (2,1)	0,57 [0,40; 0,80]	0,001	0,007
Kalium im Blut erhoeht	80 (1,5)	39 (1,4)	1,03 [0,70; 1,50]	0,898	0,915
Blutdruck erhoeht	67 (1,2)	46 (1,7)	0,73 [0,50; 1,06]	0,093	0,245
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	104 (1,9)	45 (1,6)	1,15 [0,82; 1,63]	0,415	0,590
Gewicht erniedrigt	118 (2,1)	40 (1,5)	1,47 [1,03; 2,10]	0,031	0,132
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2371 (43,2)	1260 (45,9)	0,94 [0,89; 0,99]	0,018	0,105
Diabetes mellitus	121 (2,2)	108 (3,9)	0,56 [0,43; 0,72]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	93 (1,7)	63 (2,3)	0,74 [0,54; 1,01]	0,059	0,190
Dyslipidaemie	158 (2,9)	76 (2,8)	1,04 [0,79; 1,36]	0,781	0,838
Hyperglykaemie	200 (3,6)	174 (6,3)	0,57 [0,47; 0,70]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	163 (3,0)	95 (3,5)	0,86 [0,67; 1,10]	0,226	0,446
Hypertriglyzeridaemi	65 (1,2)	30 (1,1)	1,08 [0,70; 1,66]	0,717	0,806

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
^e					
Hyperurikaemie	67 (1,2)	50 (1,8)	0,67 [0,47; 0,96]	0,030	0,132
Hypoglykaemie	1731 (31,5)	884 (32,2)	0,98 [0,92; 1,05]	0,525	0,663
Hypomagnesaemie	19 (0,3)	49 (1,8)	0,19 [0,11; 0,33]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	56 (1,0)	42 (1,5)	0,67 [0,45; 0,99]	0,044	0,161
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1205 (21,9)	582 (21,2)	1,03 [0,95; 1,13]	0,446	0,560
Arthralgie	240 (4,4)	117 (4,3)	1,03 [0,83; 1,27]	0,822	n.s.
Rueckenschmerzen	264 (4,8)	139 (5,1)	0,95 [0,78; 1,16]	0,609	n.s.
Muskelspasmen	80 (1,5)	27 (1,0)	1,48 [0,96; 2,28]	0,074	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	135 (2,5)	56 (2,0)	1,20 [0,89; 1,64]	0,235	n.s.
Nackenschmerzen	55 (1,0)	28 (1,0)	0,98 [0,62; 1,54]	0,936	n.s.
Osteoarthrose	166 (3,0)	93 (3,4)	0,89 [0,69; 1,14]	0,370	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	199 (3,6)	90 (3,3)	1,10 [0,87; 1,41]	0,424	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	72 (1,3)	25 (0,9)	1,44 [0,92; 2,26]	0,113	n.s.
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	191 (3,5)	86 (3,1)	1,11 [0,86; 1,43]	0,414	0,560
Erkrankungen des Nervensystems	1092 (19,9)	495 (18,0)	1,10 [1,00; 1,21]	0,045	0,173
Diabetische Neuropathie	112 (2,0)	45 (1,6)	1,24 [0,88; 1,75]	0,211	0,446
Schwindelgefuehl	281 (5,1)	89 (3,2)	1,58 [1,25; 1,99]	< 0,001	< 0,001
Kopfschmerzen	213 (3,9)	102 (3,7)	1,04 [0,83; 1,32]	0,718	0,806
Ischialgie	72 (1,3)	33 (1,2)	1,09 [0,72; 1,64]	0,679	0,794
Psychiatrische Erkrankungen	263 (4,8)	139 (5,1)	0,95 [0,77; 1,16]	0,584	0,671
Depression	72 (1,3)	37 (1,3)	0,97 [0,66; 1,44]	0,889	n.s.
Schlaflosigkeit	73 (1,3)	45 (1,6)	0,81 [0,56; 1,17]	0,264	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	870 (15,8)	430 (15,7)	1,01 [0,91; 1,12]	0,839	0,839
Akute Nierenschaedigung	60 (1,1)	39 (1,4)	0,77 [0,52; 1,15]	0,197	0,434
Chronische Nierenerkrankung	100 (1,8)	58 (2,1)	0,86 [0,63; 1,19]	0,362	0,567
Diabetische Nephropathie	56 (1,0)	35 (1,3)	0,80 [0,53; 1,22]	0,296	0,508
Dysurie	77 (1,4)	27 (1,0)	1,43 [0,92; 2,20]	0,109	0,261
Haematurie	78 (1,4)	44 (1,6)	0,89 [0,61; 1,28]	0,517	0,663
Nephrolithiasis	54 (1,0)	38 (1,4)	0,71 [0,47; 1,07]	0,102	0,256
Pollakisurie	109 (2,0)	25 (0,9)	2,18 [1,41; 3,36]	< 0,001	0,002
Polyurie	64 (1,2)	9 (0,3)	3,55 [1,77; 7,13]	< 0,001	< 0,001
Nierenzyste	80 (1,5)	46 (1,7)	0,87 [0,61; 1,25]	0,444	0,611

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nierenversagen	47 (0,9)	30 (1,1)	0,78 [0,50; 1,23]	0,292	0,508
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	84 (1,5)	47 (1,7)	0,89 [0,63; 1,27]	0,531	0,663
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	423 (7,7)	116 (4,2)	1,82 [1,49; 2,23]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	94 (1,7)	8 (0,3)	5,87 [2,86; 12,07]	< 0,001	< 0,001
Gutartige Prostatahyperplasie	124 (2,3)	51 (1,9)	1,22 [0,88; 1,68]	0,236	0,447
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	630 (11,5)	345 (12,6)	0,91 [0,81; 1,03]	0,145	0,372
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	65 (1,2)	39 (1,4)	0,83 [0,56; 1,24]	0,363	n.s.
Husten	146 (2,7)	78 (2,8)	0,94 [0,71; 1,23]	0,629	n.s.
Dyspnoe	82 (1,5)	50 (1,8)	0,82 [0,58; 1,16]	0,263	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	583 (10,6)	239 (8,7)	1,22 [1,06; 1,41]	0,006	0,050
Juckreiz	74 (1,3)	25 (0,9)	1,48 [0,94; 2,32]	0,087	n.s.
Ausschlag	64 (1,2)	22 (0,8)	1,45 [0,90; 2,35]	0,126	n.s.
Hautulkus	91 (1,7)	29 (1,1)	1,57 [1,04; 2,38]	0,032	n.s.
Gefäßerkrankungen	685 (12,5)	365 (13,3)	0,94 [0,83; 1,06]	0,289	0,475
Hypertonie	284 (5,2)	167 (6,1)	0,85 [0,71; 1,02]	0,086	n.s.
Hypotonie	81 (1,5)	34 (1,2)	1,19 [0,80; 1,77]	0,390	n.s.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	70 (1,3)	32 (1,2)	1,09 [0,72; 1,66]	0,674	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) in der SOC (Tabelle 4-110)

- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Ödem peripher“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,49 [0,35; 0,69]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ (RR [95 %-KI]: 4,11 [2,06; 8,20]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) und der PT „Harnwegsinfektion“ (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,06; 1,44]; $p = 0,006$; $p_{adj} = 0,032$) einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Glukose im Blut erhöht“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,40; 0,80]; $p = 0,001$; $p_{adj} = 0,007$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,43; 0,72]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$), der PT „Hyperglykämie“ (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,47; 0,70]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) und der PT „Hypomagnesiämie“ (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,11; 0,33]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Erkrankungen des Nervensystems“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Schwindelgefühl“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,25; 1,99]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pollakisurie“ (RR [95 %-KI]: 2,18 [1,41; 3,36]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,002$) und der PT „Polyurie“ (RR [95 %-KI]: 3,55 [1,77; 7,13]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).
- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,49; 2,23]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In dieser SOC zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,87 [2,86; 12,07]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (5,6)	159 (5,8)	0,97 [0,78; 1,20]	0,769	0,842
Anaemie	78 (2,8)	89 (3,2)	0,88 [0,65; 1,18]	0,386	n.s.
Herzerkrankungen	438 (16,0)	454 (16,5)	0,96 [0,86; 1,09]	0,554	0,777
Angina pectoris	57 (2,1)	83 (3,0)	0,69 [0,49; 0,96]	0,026	n.s.
Vorhofflimmern	100 (3,6)	95 (3,5)	1,05 [0,80; 1,39]	0,717	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	32 (1,2)	29 (1,1)	1,10 [0,67; 1,82]	0,700	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	29 (1,1)	20 (0,7)	1,45 [0,82; 2,56]	0,197	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	31 (1,1)	13 (0,5)	2,38 [1,25; 4,55]	0,006	0,074
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	108 (3,9)	95 (3,5)	1,14 [0,87; 1,49]	0,354	0,740
Vertigo	44 (1,6)	37 (1,3)	1,19 [0,77; 1,83]	0,434	n.s.
Endokrine Erkrankungen	38 (1,4)	34 (1,2)	1,12 [0,71; 1,77]	0,636	0,813
Augenerkrankungen	250 (9,1)	262 (9,5)	0,95 [0,81; 1,12]	0,575	0,777
Katarakt	96 (3,5)	107 (3,9)	0,90 [0,68; 1,18]	0,430	n.s.
Diabetische Retinopathie	51 (1,9)	58 (2,1)	0,88 [0,61; 1,28]	0,497	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	572 (20,8)	561 (20,4)	1,02 [0,92; 1,13]	0,719	0,827
Abdominalschmerz	46 (1,7)	55 (2,0)	0,84 [0,57; 1,23]	0,365	n.s.
Schmerzen Oberbauch	35 (1,3)	30 (1,1)	1,17 [0,72; 1,89]	0,534	n.s.
Verstopfung	89 (3,2)	73 (2,7)	1,22 [0,90; 1,65]	0,203	n.s.
Diarrhoe	131 (4,8)	124 (4,5)	1,06 [0,83; 1,34]	0,656	n.s.
Mundtrockenheit	35 (1,3)	20 (0,7)	1,75 [1,01; 3,02]	0,042	n.s.
Dyspepsie	43 (1,6)	36 (1,3)	1,19 [0,77; 1,85]	0,429	n.s.
Gastritis	29 (1,1)	33 (1,2)	0,88 [0,53; 1,44]	0,608	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	35 (1,3)	49 (1,8)	0,71 [0,46; 1,10]	0,123	n.s.
Dickdarmpolyp	22 (0,8)	29 (1,1)	0,76 [0,44; 1,32]	0,324	n.s.
Uebelkeit	63 (2,3)	70 (2,6)	0,90 [0,64; 1,26]	0,538	n.s.
Erbrechen	40 (1,5)	42 (1,5)	0,95 [0,62; 1,46]	0,823	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	323 (11,8)	321 (11,7)	1,01 [0,87; 1,16]	0,937	0,945
Asthenie	53 (1,9)	34 (1,2)	1,56 [1,02; 2,39]	0,040	n.s.

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Brustkorbschmerz	44 (1,6)	35 (1,3)	1,26 [0,81; 1,95]	0,309	n.s.
Erschöpfung	44 (1,6)	58 (2,1)	0,76 [0,51; 1,12]	0,161	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	34 (1,2)	36 (1,3)	0,94 [0,59; 1,50]	0,809	n.s.
Oedem peripher	42 (1,5)	69 (2,5)	0,61 [0,42; 0,89]	0,010	n.s.
Periphere Schwellung	25 (0,9)	32 (1,2)	0,78 [0,46; 1,31]	0,351	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	113 (4,1)	125 (4,6)	0,90 [0,70; 1,16]	0,425	0,752
Cholelithiasis	30 (1,1)	31 (1,1)	0,97 [0,59; 1,59]	0,896	n.s.
Steatosis hepatis	45 (1,6)	51 (1,9)	0,88 [0,59; 1,31]	0,536	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	14 (0,5)	28 (1,0)	0,50 [0,26; 0,95]	0,030	0,173
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1125 (41,0)	1061 (38,7)	1,06 [0,99; 1,13]	0,080	0,261
Bronchitis	109 (4,0)	130 (4,7)	0,84 [0,65; 1,08]	0,164	0,311
Zellulitis	47 (1,7)	34 (1,2)	1,38 [0,89; 2,14]	0,146	0,311
Zystitis	19 (0,7)	29 (1,1)	0,65 [0,37; 1,17]	0,147	0,311
Gastroenteritis	52 (1,9)	41 (1,5)	1,27 [0,84; 1,90]	0,251	0,372
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	32 (1,2)	9 (0,3)	3,55 [1,70; 7,43]	< 0,001	0,003
Herpes zoster	24 (0,9)	36 (1,3)	0,67 [0,40; 1,11]	0,119	0,304
Grippe	128 (4,7)	93 (3,4)	1,38 [1,06; 1,79]	0,016	0,069
Infektion der unteren Atemwege	55 (2,0)	44 (1,6)	1,25 [0,84; 1,85]	0,265	0,382
Nasopharyngitis	177 (6,4)	186 (6,8)	0,95 [0,78; 1,16]	0,622	0,734
Pharyngitis	27 (1,0)	31 (1,1)	0,87 [0,52; 1,45]	0,597	0,722
Pneumonie	57 (2,1)	58 (2,1)	0,98 [0,68; 1,41]	0,923	0,944
Atemwegsinfektion	30 (1,1)	56 (2,0)	0,54 [0,34; 0,83]	0,005	0,024
Virusinfektion der Atemwege	25 (0,9)	35 (1,3)	0,71 [0,43; 1,19]	0,194	0,312
Sinusitis	46 (1,7)	49 (1,8)	0,94 [0,63; 1,40]	0,755	0,868
Infektion der oberen Atemwege	197 (7,2)	201 (7,3)	0,98 [0,81; 1,18]	0,832	0,934
Harnwegsinfektion	259 (9,4)	211 (7,7)	1,23 [1,03; 1,46]	0,021	0,080
Virusinfektion	30 (1,1)	16 (0,6)	1,87 [1,02; 3,43]	0,038	0,126
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	340 (12,4)	319 (11,6)	1,07 [0,92; 1,23]	0,386	0,740
Kontusion	46 (1,7)	45 (1,6)	1,02 [0,68; 1,54]	0,917	n.s.
Sturz	47 (1,7)	45 (1,6)	1,04 [0,70; 1,57]	0,835	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	52 (1,9)	38 (1,4)	1,37 [0,90; 2,07]	0,137	n.s.
Untersuchungen	406 (14,8)	461 (16,8)	0,88 [0,78; 1,00]	0,041	0,190
Kreatinin im Blut erhöht	29 (1,1)	38 (1,4)	0,76 [0,47; 1,23]	0,268	n.s.
Glukose im Blut erhöht	37 (1,3)	59 (2,1)	0,63 [0,42; 0,94]	0,023	n.s.
Kalium im Blut erhöht	29 (1,1)	39 (1,4)	0,74 [0,46; 1,20]	0,222	n.s.

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Blutdruck erhöht	30 (1,1)	46 (1,7)	0,65 [0,41; 1,03]	0,064	n.s.
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	38 (1,4)	45 (1,6)	0,84 [0,55; 1,30]	0,438	n.s.
Gewicht erniedrigt	51 (1,9)	40 (1,5)	1,27 [0,85; 1,92]	0,246	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1191 (43,4)	1260 (45,9)	0,94 [0,89; 1,00]	0,059	0,228
Diabetes mellitus	64 (2,3)	108 (3,9)	0,59 [0,44; 0,80]	< 0,001	0,004
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	43 (1,6)	63 (2,3)	0,68 [0,46; 1,00]	0,050	0,148
Dyslipidaemie	60 (2,2)	76 (2,8)	0,79 [0,56; 1,10]	0,164	0,311
Gicht	34 (1,2)	25 (0,9)	1,36 [0,81; 2,27]	0,239	0,367
Hyperglykaemie	106 (3,9)	174 (6,3)	0,61 [0,48; 0,77]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	83 (3,0)	95 (3,5)	0,87 [0,65; 1,17]	0,359	0,501
Hypertriglyzeridaemie	35 (1,3)	30 (1,1)	1,17 [0,72; 1,89]	0,534	0,664
Hyperurikaemie	30 (1,1)	50 (1,8)	0,60 [0,38; 0,94]	0,024	0,086
Hypoglykaemie	879 (32,0)	884 (32,2)	0,99 [0,92; 1,07]	0,878	0,944
Hypomagnesaemie	9 (0,3)	49 (1,8)	0,18 [0,09; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	21 (0,8)	42 (1,5)	0,50 [0,30; 0,84]	0,008	0,036
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	601 (21,9)	582 (21,2)	1,03 [0,93; 1,14]	0,538	0,777
Arthralgie	126 (4,6)	117 (4,3)	1,08 [0,84; 1,38]	0,557	n.s.
Rueckenschmerzen	129 (4,7)	139 (5,1)	0,93 [0,73; 1,17]	0,529	n.s.
Muskelspasmen	33 (1,2)	27 (1,0)	1,22 [0,74; 2,03]	0,437	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	61 (2,2)	56 (2,0)	1,09 [0,76; 1,56]	0,642	n.s.
Nackenschmerzen	29 (1,1)	28 (1,0)	1,04 [0,62; 1,74]	0,895	n.s.
Osteoarthritis	83 (3,0)	93 (3,4)	0,89 [0,67; 1,19]	0,442	n.s.
Schmerz in einer Extremität	88 (3,2)	90 (3,3)	0,98 [0,73; 1,30]	0,877	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsäule	33 (1,2)	25 (0,9)	1,32 [0,79; 2,21]	0,292	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	94 (3,4)	86 (3,1)	1,09 [0,82; 1,46]	0,546	0,777
Erkrankungen des Nervensystems	560 (20,4)	495 (18,0)	1,13 [1,01; 1,26]	0,026	0,173
Diabetische Neuropathie	58 (2,1)	45 (1,6)	1,29 [0,88; 1,89]	0,197	0,312
Schwindelgefuehl	140 (5,1)	89 (3,2)	1,57 [1,21; 2,04]	< 0,001	0,004
Kopfschmerzen	111 (4,0)	102 (3,7)	1,09 [0,84; 1,42]	0,531	0,664
Periphere Neuropathie	28 (1,0)	18 (0,7)	1,55 [0,86; 2,80]	0,139	0,311
Ischialgie	34 (1,2)	33 (1,2)	1,03 [0,64; 1,66]	0,903	0,944

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Psychiatrische Erkrankungen	123 (4,5)	139 (5,1)	0,88 [0,70; 1,12]	0,310	0,712
Depression	32 (1,2)	37 (1,3)	0,86 [0,54; 1,38]	0,544	n.s.
Schlaflosigkeit	36 (1,3)	45 (1,6)	0,80 [0,52; 1,24]	0,313	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	432 (15,7)	430 (15,7)	1,00 [0,89; 1,14]	0,945	0,945
Akute Nierenschädigung	28 (1,0)	39 (1,4)	0,72 [0,44; 1,16]	0,176	0,311
Chronische Nierenerkrankung	39 (1,4)	58 (2,1)	0,67 [0,45; 1,01]	0,051	0,148
Diabetische Nephropathie	25 (0,9)	35 (1,3)	0,71 [0,43; 1,19]	0,194	0,312
Dysurie	38 (1,4)	27 (1,0)	1,41 [0,86; 2,30]	0,170	0,311
Haematurie	44 (1,6)	44 (1,6)	1,00 [0,66; 1,51]	0,999	0,999
Nephrolithiasis	31 (1,1)	38 (1,4)	0,82 [0,51; 1,31]	0,396	0,520
Pollakisurie	50 (1,8)	25 (0,9)	2,00 [1,24; 3,22]	0,004	0,021
Polyurie	34 (1,2)	9 (0,3)	3,78 [1,81; 7,86]	< 0,001	0,001
Nierenzyste	38 (1,4)	46 (1,7)	0,83 [0,54; 1,26]	0,378	0,512
Nierenversagen	18 (0,7)	30 (1,1)	0,60 [0,34; 1,07]	0,082	0,221
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	48 (1,7)	47 (1,7)	1,02 [0,69; 1,52]	0,919	0,944
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214 (7,8)	116 (4,2)	1,84 [1,48; 2,30]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	46 (1,7)	8 (0,3)	5,75 [2,72; 12,16]	< 0,001	< 0,001
Gutartige Prostatahyperplasie	66 (2,4)	51 (1,9)	1,29 [0,90; 1,86]	0,162	0,311
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	336 (12,2)	345 (12,6)	0,97 [0,85; 1,12]	0,709	0,827
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	36 (1,3)	39 (1,4)	0,92 [0,59; 1,45]	0,726	n.s.
Husten	90 (3,3)	78 (2,8)	1,15 [0,86; 1,55]	0,348	n.s.
Dyspnoe	37 (1,3)	50 (1,8)	0,74 [0,49; 1,13]	0,160	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	273 (9,9)	239 (8,7)	1,14 [0,97; 1,35]	0,116	0,332
Juckreiz	40 (1,5)	25 (0,9)	1,60 [0,97; 2,63]	0,061	n.s.
Ausschlag	29 (1,1)	22 (0,8)	1,32 [0,76; 2,29]	0,325	n.s.
Hautulkus	42 (1,5)	29 (1,1)	1,45 [0,90; 2,32]	0,121	n.s.
Gefäßerkrankungen	334 (12,2)	365 (13,3)	0,91 [0,80; 1,05]	0,208	0,531
Hypertonie	134 (4,9)	167 (6,1)	0,80 [0,64; 1,00]	0,050	n.s.
Hypotonie	34 (1,2)	34 (1,2)	1,00 [0,62; 1,60]	0,999	n.s.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	36 (1,3)	32 (1,2)	1,12 [0,70; 1,81]	0,627	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
<p>1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren</p> <p>FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>					

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) in der SOC (Tabelle 4-111).

- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,55 [1,70; 7,43]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Infektion der Atemwege“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,34; 0,83]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,024$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,44; 0,80]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hyperglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hypomagnesiämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,18 [0,09; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus Typ 2“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,30; 0,84]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,036$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Erkrankungen des Nervensystems“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Schwindelgefühl“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigen der PT „Pollakisurie“ (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,24; 3,22]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,021$) und der PT „Polyurie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,78 [1,81; 7,86]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).
- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,48; 2,30]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). In dieser SOC zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,75 [2,72; 12,16]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	138 (5,0)	159 (5,8)	0,87 [0,69; 1,08]	0,208	0,478
Anaemie	65 (2,4)	89 (3,2)	0,73 [0,53; 1,00]	0,049	n.s.
Herzerkrankungen	402 (14,6)	454 (16,5)	0,88 [0,78; 1,00]	0,052	0,170
Angina pectoris	59 (2,1)	83 (3,0)	0,71 [0,51; 0,99]	0,041	n.s.
Vorhofflimmern	81 (2,9)	95 (3,5)	0,85 [0,64; 1,14]	0,281	n.s.
Mitralklappeninsuffizienz	21 (0,8)	29 (1,1)	0,72 [0,41; 1,27]	0,255	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	32 (1,2)	20 (0,7)	1,60 [0,92; 2,79]	0,095	n.s.
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	29 (1,1)	13 (0,5)	2,23 [1,16; 4,28]	0,013	0,102
Erkrankungen des Ohrs	87 (3,2)	95 (3,5)	0,92 [0,69; 1,22]	0,543	0,697

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
und des Labyrinths					
Vertigo	33 (1,2)	37 (1,3)	0,89 [0,56; 1,42]	0,628	n.s.
Endokrine Erkrankungen	41 (1,5)	34 (1,2)	1,21 [0,77; 1,89]	0,418	0,640
Augenerkrankungen	234 (8,5)	262 (9,5)	0,89 [0,75; 1,06]	0,185	0,478
Katarakt	99 (3,6)	107 (3,9)	0,92 [0,71; 1,21]	0,566	0,747
Diabetische Retinopathie	32 (1,2)	58 (2,1)	0,55 [0,36; 0,85]	0,006	0,027
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	590 (21,5)	561 (20,4)	1,05 [0,95; 1,16]	0,343	0,608
Abdominalschmerz	54 (2,0)	55 (2,0)	0,98 [0,68; 1,42]	0,920	n.s.
Schmerzen Oberbauch	27 (1,0)	30 (1,1)	0,90 [0,54; 1,51]	0,688	n.s.
Verstopfung	98 (3,6)	73 (2,7)	1,34 [1,00; 1,81]	0,053	n.s.
Diarrhoe	136 (5,0)	124 (4,5)	1,10 [0,86; 1,39]	0,449	n.s.
Dyspepsie	43 (1,6)	36 (1,3)	1,19 [0,77; 1,85]	0,430	n.s.
Gastritis	38 (1,4)	33 (1,2)	1,15 [0,72; 1,83]	0,552	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	42 (1,5)	49 (1,8)	0,86 [0,57; 1,29]	0,457	n.s.
Haemorrhoiden	29 (1,1)	19 (0,7)	1,53 [0,86; 2,71]	0,148	n.s.
Dickdarmpolyp	24 (0,9)	29 (1,1)	0,83 [0,48; 1,42]	0,488	n.s.
Uebelkeit	73 (2,7)	70 (2,6)	1,04 [0,75; 1,44]	0,803	n.s.
Erbrechen	57 (2,1)	42 (1,5)	1,36 [0,91; 2,01]	0,129	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	310 (11,3)	321 (11,7)	0,97 [0,83; 1,12]	0,635	0,730
Asthenie	43 (1,6)	34 (1,2)	1,26 [0,81; 1,98]	0,303	0,586
Brustkorbschmerz	29 (1,1)	35 (1,3)	0,83 [0,51; 1,35]	0,449	0,668
Erschöpfung	53 (1,9)	58 (2,1)	0,91 [0,63; 1,32]	0,629	0,776
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	39 (1,4)	36 (1,3)	1,08 [0,69; 1,70]	0,730	0,846
Oedem peripher	26 (0,9)	69 (2,5)	0,38 [0,24; 0,59]	< 0,001	< 0,001
Periphere Schwellung	31 (1,1)	32 (1,2)	0,97 [0,59; 1,58]	0,897	0,950
Leber- und Gallenerkrankungen	109 (4,0)	125 (4,6)	0,87 [0,68; 1,12]	0,283	0,542
Cholelithiasis	33 (1,2)	31 (1,1)	1,06 [0,65; 1,73]	0,804	n.s.
Steatosis hepatis	39 (1,4)	51 (1,9)	0,76 [0,51; 1,16]	0,201	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	24 (0,9)	28 (1,0)	0,86 [0,50; 1,47]	0,576	0,697
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1138 (41,4)	1061 (38,7)	1,07 [1,00; 1,14]	0,036	0,138
Bronchitis	128 (4,7)	130 (4,7)	0,98 [0,78; 1,25]	0,894	0,950
Zellulitis	52 (1,9)	34 (1,2)	1,53 [1,00; 2,35]	0,051	0,181
Zystitis	22 (0,8)	29 (1,1)	0,76 [0,44; 1,32]	0,323	0,586
Gastroenteritis	47 (1,7)	41 (1,5)	1,15 [0,76; 1,74]	0,521	0,720
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	42 (1,5)	9 (0,3)	4,66 [2,27; 9,56]	< 0,001	< 0,001
Herpes zoster	24 (0,9)	36 (1,3)	0,67 [0,40; 1,11]	0,119	0,362
Grippe	103 (3,7)	93 (3,4)	1,11 [0,84; 1,46]	0,470	0,682
Infektion der unteren	54 (2,0)	44 (1,6)	1,23 [0,83; 1,82]	0,310	0,586

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Atemwege					
Nasopharyngitis	204 (7,4)	186 (6,8)	1,10 [0,90; 1,33]	0,348	0,594
Pharyngitis	28 (1,0)	31 (1,1)	0,90 [0,54; 1,50]	0,693	0,820
Pneumonie	64 (2,3)	58 (2,1)	1,10 [0,78; 1,57]	0,586	0,755
Atemwegsinfektion	48 (1,7)	56 (2,0)	0,86 [0,58; 1,25]	0,426	0,651
Virusinfektion der Atemwege	34 (1,2)	35 (1,3)	0,97 [0,61; 1,55]	0,901	0,950
Sinusitis	37 (1,3)	49 (1,8)	0,75 [0,49; 1,15]	0,191	0,482
Infektion der oberen Atemwege	176 (6,4)	201 (7,3)	0,87 [0,72; 1,06]	0,180	0,474
Harnwegsinfektion	263 (9,6)	211 (7,7)	1,25 [1,05; 1,48]	0,013	0,053
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	348 (12,7)	319 (11,6)	1,09 [0,95; 1,26]	0,235	0,491
Kontusion	51 (1,9)	45 (1,6)	1,13 [0,76; 1,69]	0,539	n.s.
Sturz	53 (1,9)	45 (1,6)	1,18 [0,79; 1,74]	0,417	n.s.
Verletzung der Gliedmassen	54 (2,0)	38 (1,4)	1,42 [0,94; 2,14]	0,093	n.s.
Untersuchungen	453 (16,5)	461 (16,8)	0,98 [0,87; 1,11]	0,763	0,812
Kreatinin im Blut erhöht	38 (1,4)	38 (1,4)	1,00 [0,64; 1,56]	0,997	0,998
Glukose im Blut erhöht	30 (1,1)	59 (2,1)	0,51 [0,33; 0,79]	0,002	0,010
Kalium im Blut erhöht	51 (1,9)	39 (1,4)	1,31 [0,86; 1,98]	0,203	0,492
Blutdruck erhöht	37 (1,3)	46 (1,7)	0,80 [0,52; 1,24]	0,318	0,586
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	66 (2,4)	45 (1,6)	1,47 [1,01; 2,13]	0,044	0,172
Gewicht erniedrigt	67 (2,4)	40 (1,5)	1,67 [1,14; 2,47]	0,008	0,038
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1180 (43,0)	1260 (45,9)	0,94 [0,88; 0,99]	0,028	0,138
Diabetes mellitus	57 (2,1)	108 (3,9)	0,53 [0,38; 0,72]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	50 (1,8)	63 (2,3)	0,79 [0,55; 1,15]	0,215	0,496
Dyslipidaemie	98 (3,6)	76 (2,8)	1,29 [0,96; 1,73]	0,091	0,293
Hyperglykaemie	94 (3,4)	174 (6,3)	0,54 [0,42; 0,69]	< 0,001	< 0,001
Hyperkaliaemie	80 (2,9)	95 (3,5)	0,84 [0,63; 1,13]	0,247	0,524
Hypertriglyzeridaemie	30 (1,1)	30 (1,1)	1,00 [0,60; 1,65]	0,998	0,998
Hyperurikaemie	37 (1,3)	50 (1,8)	0,74 [0,49; 1,13]	0,159	0,439
Hypoglykaemie	852 (31,0)	884 (32,2)	0,96 [0,89; 1,04]	0,344	0,594
Hypomagnesaemie	10 (0,4)	49 (1,8)	0,20 [0,10; 0,40]	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus Typ 2	35 (1,3)	42 (1,5)	0,83 [0,53; 1,30]	0,420	0,651
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	604 (22,0)	582 (21,2)	1,04 [0,94; 1,15]	0,479	0,689

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Arthralgie	114 (4,1)	117 (4,3)	0,97 [0,76; 1,25]	0,836	n.s.
Rueckenschmerzen	135 (4,9)	139 (5,1)	0,97 [0,77; 1,22]	0,799	n.s.
Muskelspasmen	47 (1,7)	27 (1,0)	1,74 [1,09; 2,78]	0,019	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	74 (2,7)	56 (2,0)	1,32 [0,94; 1,86]	0,111	n.s.
Nackenschmerzen	26 (0,9)	28 (1,0)	0,93 [0,55; 1,58]	0,782	n.s.
Osteoarthritis	83 (3,0)	93 (3,4)	0,89 [0,67; 1,19]	0,441	n.s.
Schmerz in einer Extremität	111 (4,0)	90 (3,3)	1,23 [0,94; 1,62]	0,133	n.s.
Osteoarthritis der Wirbelsäule	39 (1,4)	25 (0,9)	1,56 [0,95; 2,57]	0,079	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	97 (3,5)	86 (3,1)	1,13 [0,85; 1,50]	0,411	0,640
Erkrankungen des Nervensystems	532 (19,4)	495 (18,0)	1,07 [0,96; 1,20]	0,205	0,478
Diabetische Neuropathie	54 (2,0)	45 (1,6)	1,20 [0,81; 1,77]	0,363	0,602
Schwindelgefühl	141 (5,1)	89 (3,2)	1,58 [1,22; 2,05]	< 0,001	0,003
Kopfschmerzen	102 (3,7)	102 (3,7)	1,00 [0,76; 1,31]	0,996	0,998
Ischialgie	38 (1,4)	33 (1,2)	1,15 [0,72; 1,83]	0,552	0,745
Psychiatrische Erkrankungen	140 (5,1)	139 (5,1)	1,01 [0,80; 1,27]	0,956	0,956
Angst	30 (1,1)	19 (0,7)	1,58 [0,89; 2,80]	0,115	n.s.
Depression	40 (1,5)	37 (1,3)	1,08 [0,69; 1,68]	0,733	n.s.
Schlaflosigkeit	37 (1,3)	45 (1,6)	0,82 [0,53; 1,27]	0,372	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	438 (15,9)	430 (15,7)	1,02 [0,90; 1,15]	0,776	0,812
Akute Nierenschädigung	32 (1,2)	39 (1,4)	0,82 [0,52; 1,30]	0,401	0,647
Chronische Nierenerkrankung	61 (2,2)	58 (2,1)	1,05 [0,74; 1,50]	0,784	0,892
Diabetische Nephropathie	31 (1,1)	35 (1,3)	0,89 [0,55; 1,43]	0,618	0,776
Dysurie	39 (1,4)	27 (1,0)	1,44 [0,89; 2,35]	0,138	0,400
Haematurie	34 (1,2)	44 (1,6)	0,77 [0,50; 1,20]	0,253	0,524
Nephrolithiasis	23 (0,8)	38 (1,4)	0,60 [0,36; 1,01]	0,053	0,181
Pollakisurie	59 (2,1)	25 (0,9)	2,36 [1,48; 3,75]	< 0,001	0,001
Polyurie	30 (1,1)	9 (0,3)	3,33 [1,58; 7,00]	< 0,001	0,004
Nierenzyste	42 (1,5)	46 (1,7)	0,91 [0,60; 1,38]	0,665	0,803
Nierenversagen	29 (1,1)	30 (1,1)	0,97 [0,58; 1,60]	0,894	0,950
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	36 (1,3)	47 (1,7)	0,77 [0,50; 1,18]	0,223	0,496
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	209 (7,6)	116 (4,2)	1,80 [1,44; 2,24]	< 0,001	< 0,001
Balanoposthitis	48 (1,7)	8 (0,3)	6,00 [2,84; 12,65]	< 0,001	< 0,001

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Gutartige Prostatahyperplasie	58 (2,1)	51 (1,9)	1,14 [0,78; 1,65]	0,501	0,708
Vulvovaginaler Pruritus	28 (1,0)	5 (0,2)	5,60 [2,16; 14,47]	< 0,001	< 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	294 (10,7)	345 (12,6)	0,85 [0,74; 0,99]	0,031	0,138
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	29 (1,1)	39 (1,4)	0,74 [0,46; 1,20]	0,221	n.s.
Husten	56 (2,0)	78 (2,8)	0,72 [0,51; 1,01]	0,054	n.s.
Dyspnoe	45 (1,6)	50 (1,8)	0,90 [0,60; 1,34]	0,602	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	310 (11,3)	239 (8,7)	1,30 [1,10; 1,52]	0,001	0,017
Juckreiz	34 (1,2)	25 (0,9)	1,36 [0,81; 2,27]	0,240	n.s.
Ausschlag	35 (1,3)	22 (0,8)	1,59 [0,94; 2,70]	0,084	n.s.
Hautulkus	49 (1,8)	29 (1,1)	1,69 [1,07; 2,66]	0,023	n.s.
Gefäßerkrankungen	351 (12,8)	365 (13,3)	0,96 [0,84; 1,10]	0,568	0,697
Hypertonie	150 (5,5)	167 (6,1)	0,90 [0,72; 1,11]	0,322	n.s.
Hypotonie	47 (1,7)	34 (1,2)	1,38 [0,89; 2,14]	0,147	n.s.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	34 (1,2)	32 (1,2)	1,06 [0,66; 1,72]	0,807	n.s.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) in der SOC (Tabelle 4-112)

- „Augenerkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetische Retinopathie“ einen

signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,36; 0,85]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} = 0,027$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Ödem peripher“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,38 [0,24; 0,59]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,66 [2,27; 9,56]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Glukose im Blut erhöht“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Untersuchungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Gewicht erniedrigt“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,14; 2,47]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,038$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Diabetes mellitus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,38; 0,72]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hyperglykämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Hypomagnesiämie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,10; 0,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen des Nervensystems“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Schwindelgefühl“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,22; 2,05]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Pollakisurie“ einen

signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,36 [1,48; 3,75]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

- „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Polyurie“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,33 [1,58; 7,00]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,80 [1,44; 2,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Balanoposthitis“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 6,00 [2,84; 12,65]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,80 [1,44; 2,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg). In dieser SOC zeigt der PT „Vulvovaginaler Pruritus“ einen signifikanten Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,60 [2,16; 14,47]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).
- „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,30 [1,10; 1,52]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,017$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Hauptanalyse

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Herzerkrankungen	652 (11,9)	366 (13,3)	0,89 [0,79; 1,00]	0,057	0,226
Akuter Myokardinfarkt	116 (2,1)	67 (2,4)	0,87 [0,64; 1,16]	0,340	n.s.
Angina pectoris	63 (1,1)	33 (1,2)	0,95 [0,63; 1,45]	0,826	n.s.
Angina pectoris instabil	124 (2,3)	76 (2,8)	0,82 [0,62; 1,08]	0,155	n.s.

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Vorhofflimmern	49 (0,9)	30 (1,1)	0,82 [0,52; 1,28]	0,378	n.s.
Herzinsuffizienz	61 (1,1)	39 (1,4)	0,78 [0,52; 1,17]	0,225	n.s.
Stauungsinsuffizienz	40 (0,7)	30 (1,1)	0,67 [0,42; 1,07]	0,089	n.s.
Koronare Herzerkrankung	52 (0,9)	28 (1,0)	0,93 [0,59; 1,47]	0,749	n.s.
Myokardinfarkt	88 (1,6)	38 (1,4)	1,16 [0,79; 1,69]	0,448	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	146 (2,7)	55 (2,0)	1,33 [0,98; 1,80]	0,070	0,226
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	151 (2,7)	66 (2,4)	1,14 [0,86; 1,52]	0,357	0,664
Todesfall	57 (1,0)	25 (0,9)	1,14 [0,71; 1,82]	0,584	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	49 (0,9)	28 (1,0)	0,87 [0,55; 1,39]	0,569	0,870
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	342 (6,2)	163 (5,9)	1,05 [0,88; 1,26]	0,607	0,870
Pneumonie	90 (1,6)	43 (1,6)	1,05 [0,73; 1,50]	0,807	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	131 (2,4)	69 (2,5)	0,95 [0,71; 1,27]	0,720	0,870
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	120 (2,2)	75 (2,7)	0,80 [0,60; 1,06]	0,123	0,321
Hypoglykaemie	55 (1,0)	34 (1,2)	0,81 [0,53; 1,24]	0,326	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	108 (2,0)	57 (2,1)	0,95 [0,69; 1,30]	0,736	0,870
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	196 (3,6)	70 (2,6)	1,40 [1,07; 1,83]	0,014	0,089
Erkrankungen des Nervensystems	280 (5,1)	138 (5,0)	1,01 [0,83; 1,24]	0,891	0,950
Ischaemischer Schlaganfall	63 (1,1)	39 (1,4)	0,81 [0,54; 1,20]	0,289	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	97 (1,8)	49 (1,8)	0,99 [0,70; 1,39]	0,950	0,950
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	107 (1,9)	66 (2,4)	0,81 [0,60; 1,10]	0,173	0,375
Gefäßerkrankungen	142 (2,6)	98 (3,6)	0,72 [0,56; 0,93]	0,012	0,089
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)					
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten					
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die					

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		
	Ertugliflozin gepoolt (N ^c =5493)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet					
e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet					
f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren					
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-113).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Herzerkrankungen	313 (11,4)	366 (13,3)	0,85 [0,74; 0,98]	0,029	0,150
Akuter Myokardinfarkt	47 (1,7)	67 (2,4)	0,70 [0,48; 1,01]	0,058	n.s.
Angina pectoris	30 (1,1)	33 (1,2)	0,91 [0,56; 1,49]	0,703	n.s.
Angina pectoris instabil	64 (2,3)	76 (2,8)	0,84 [0,61; 1,17]	0,303	n.s.
Vorhofflimmern	19 (0,7)	30 (1,1)	0,63 [0,36; 1,12]	0,114	n.s.
Herzinsuffizienz	31 (1,1)	39 (1,4)	0,79 [0,50; 1,27]	0,335	n.s.
Stauungsinsuffizienz	16 (0,6)	30 (1,1)	0,53 [0,29; 0,98]	0,038	n.s.
Koronare Herzerkrankung	28 (1,0)	28 (1,0)	1,00 [0,59; 1,68]	0,999	n.s.
Myokardinfarkt	40 (1,5)	38 (1,4)	1,05 [0,68; 1,64]	0,821	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (2,7)	55 (2,0)	1,33 [0,94; 1,88]	0,108	0,281
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (3,3)	66 (2,4)	1,36 [1,00; 1,86]	0,052	0,168
Todesfall	35 (1,3)	25 (0,9)	1,40 [0,84; 2,33]	0,195	n.s.

Studie: VERTIS CV Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 5 mg (N ^c =2746)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (0,7)	28 (1,0)	0,71 [0,40; 1,26]	0,246	0,532
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (6,3)	163 (5,9)	1,05 [0,86; 1,30]	0,614	0,887
Pneumonie	47 (1,7)	43 (1,6)	1,09 [0,72; 1,65]	0,672	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69 (2,5)	69 (2,5)	1,00 [0,72; 1,39]	0,998	0,998
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (2,4)	75 (2,7)	0,89 [0,65; 1,24]	0,495	0,804
Hypoglykaemie	29 (1,1)	34 (1,2)	0,85 [0,52; 1,40]	0,525	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	59 (2,1)	57 (2,1)	1,03 [0,72; 1,48]	0,853	0,997
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	97 (3,5)	70 (2,6)	1,39 [1,02; 1,88]	0,034	0,150
Erkrankungen des Nervensystems	141 (5,1)	138 (5,0)	1,02 [0,81; 1,28]	0,856	0,997
Ischaemischer Schlaganfall	26 (0,9)	39 (1,4)	0,67 [0,41; 1,09]	0,105	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	50 (1,8)	49 (1,8)	1,02 [0,69; 1,51]	0,921	0,997
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57 (2,1)	66 (2,4)	0,86 [0,61; 1,23]	0,411	0,763
Gefäßerkrankungen	71 (2,6)	98 (3,6)	0,72 [0,54; 0,98]	0,035	0,150

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet

e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie VERTIS CV zeigen sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) in den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-114).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b					
Herzerkrankungen	339 (12,3)	366 (13,3)	0,93 [0,81; 1,06]	0,272	0,588
Akuter Myokardinfarkt	69 (2,5)	67 (2,4)	1,03 [0,74; 1,43]	0,866	n.s.
Angina pectoris	33 (1,2)	33 (1,2)	1,00 [0,62; 1,61]	0,998	n.s.
Angina pectoris instabil	60 (2,2)	76 (2,8)	0,79 [0,56; 1,10]	0,163	n.s.
Vorhofflimmern	30 (1,1)	30 (1,1)	1,00 [0,60; 1,65]	0,998	n.s.
Herzinsuffizienz	30 (1,1)	39 (1,4)	0,77 [0,48; 1,23]	0,274	n.s.
Stauungsinsuffizienz	24 (0,9)	30 (1,1)	0,80 [0,47; 1,36]	0,410	n.s.
Koronare Herzerkrankung	24 (0,9)	28 (1,0)	0,86 [0,50; 1,47]	0,576	n.s.
Myokardinfarkt	48 (1,7)	38 (1,4)	1,26 [0,83; 1,93]	0,279	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (2,7)	55 (2,0)	1,33 [0,94; 1,87]	0,108	0,344
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (2,2)	66 (2,4)	0,92 [0,65; 1,30]	0,651	0,907
Leber- und Gallenerkrankungen	29 (1,1)	28 (1,0)	1,03 [0,62; 1,73]	0,896	0,956
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	170 (6,2)	163 (5,9)	1,04 [0,85; 1,28]	0,697	0,907
Zellulitis	29 (1,1)	22 (0,8)	1,32 [0,76; 2,29]	0,326	n.s.
Pneumonie	43 (1,6)	43 (1,6)	1,00 [0,66; 1,52]	0,997	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (2,3)	69 (2,5)	0,90 [0,64; 1,26]	0,533	0,866
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (1,9)	75 (2,7)	0,71 [0,50; 1,00]	0,049	0,211
Hypoglykaemie	26 (0,9)	34 (1,2)	0,76 [0,46; 1,27]	0,298	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	49 (1,8)	57 (2,1)	0,86 [0,59; 1,25]	0,430	0,799
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	99 (3,6)	70 (2,6)	1,41 [1,05; 1,91]	0,024	0,211
Erkrankungen des	139 (5,1)	138 (5,0)	1,01 [0,80; 1,27]	0,956	0,956

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		
	Ertugliflozin 15 mg (N ^c =2747)	Placebo (N ^c =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Nervensystems					
Ischaemischer Schlaganfall	37 (1,3)	39 (1,4)	0,95 [0,61; 1,48]	0,815	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (1,7)	49 (1,8)	0,96 [0,64; 1,43]	0,834	0,956
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (1,8)	66 (2,4)	0,76 [0,53; 1,09]	0,132	0,344
Gefäßerkrankungen	71 (2,6)	98 (3,6)	0,72 [0,54; 0,98]	0,034	0,211
<p>a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)</p> <p>b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten</p> <p>d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>e: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren</p> <p>FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>					

In der Studie VERTIS CV zeigen sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) in den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-115).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	408 (7,4)	188 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,0)	0 (0,0)
Hilaere Lymphadenopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenische Purpura	1 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	28 (0,5)	26 (0,9)
Akutes Koronarsyndrom	2 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	7 (0,1)	3 (0,1)
Angina pectoris	1 (0,0)	1 (0,0)
Angina pectoris instabil	1 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	3 (0,1)	1 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,0)	3 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,0)	2 (0,1)
Herzinsuffizienz chronisch	2 (0,0)	1 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,0)	3 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,0)	1 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Koronare Herzerkrankung	2 (0,0)	4 (0,1)
Linksherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Myokardinfarkt	4 (0,1)	3 (0,1)
Palpitationen	1 (0,0)	1 (0,0)
Tachykardie	1 (0,0)	0 (0,0)
Kammerflimmern	0 (0,0)	1 (0,0)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	2 (0,0)	0 (0,0)
Phimose	2 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,0)	1 (0,0)
Vertigo	1 (0,0)	0 (0,0)
Vestibuläre Störung	0 (0,0)	1 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,0)	1 (0,0)
Erblindung	0 (0,0)	1 (0,0)
Makulopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (0,6)	19 (0,7)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (0,0)
Abdominalschmerz	3 (0,1)	1 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,0)	3 (0,1)
Abdominaler Druckschmerz	0 (0,0)	1 (0,0)
Verstopfung	3 (0,1)	1 (0,0)
Morbus Crohn	0 (0,0)	1 (0,0)
Karies	1 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	3 (0,1)	6 (0,2)
Mundtrockenheit	2 (0,0)	1 (0,0)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (0,0)	1 (0,0)
Flatulenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Erosive Gastritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	1 (0,0)	1 (0,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (0,0)	0 (0,0)
Dickdarmlutung	1 (0,0)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Uebelkeit	7 (0,1)	2 (0,1)
Gaumenschwellung	0 (0,0)	1 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,0)	1 (0,0)
Zungenoedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	2 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,0)	1 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (0,4)	10 (0,4)
Asthenie	7 (0,1)	1 (0,0)
Todesfall	1 (0,0)	0 (0,0)
Unbehagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Gesichtsoedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Erschöpfung	7 (0,1)	3 (0,1)
Gefuehl der Zerfahrenheit	1 (0,0)	1 (0,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem peripher	2 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (0,0)	1 (0,0)
Fieber	1 (0,0)	0 (0,0)
Schwellendes Gesicht	1 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,1)	4 (0,1)
Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Akute Cholezystitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Cholelithiasis	1 (0,0)	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberverletzung	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (1,0)	14 (0,5)
Aktinomykose	1 (0,0)	0 (0,0)
Appendizitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Sepsis	1 (0,0)	0 (0,0)
Balanitis durch Candida	1 (0,0)	0 (0,0)
Candida-Infektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Zellulitis	2 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Gangraen	4 (0,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,0)	1 (0,0)
Candidose der Geschlechtsorgane	2 (0,0)	0 (0,0)
Genitalinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	4 (0,1)	0 (0,0)
Infektion in der Leiste	0 (0,0)	1 (0,0)
Orale Candidose	1 (0,0)	0 (0,0)
Orale Pilzinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Osteomyelitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Infektion des Penis	1 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	5 (0,1)	1 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Pyelonephritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Sepsis	5 (0,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,0)	1 (0,0)
Hautinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Rueckenmarksinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Staphylokokken-Bakteriaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (0,1)
Harnwegsinfektion	8 (0,1)	4 (0,1)
Harnwegsinfekt durch Pilze	0 (0,0)	1 (0,0)
Pilzinfektion des Urogenitaltraktes	1 (0,0)	0 (0,0)
Urosepsis	0 (0,0)	1 (0,0)
Vaginalinfektion	3 (0,1)	0 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	3 (0,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (0,2)	4 (0,1)
Komminutivfraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Gehirnerschuetterung	0 (0,0)	1 (0,0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,0)	0 (0,0)
Frakturen von Gesichtsknochen	1 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (0,0)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Ulkus an der Inzisionsstelle	0 (0,0)	1 (0,0)
Kieferfraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmassen	1 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung der Nasennebenhohle	1 (0,0)	0 (0,0)
Blutung nach einem Eingriff	1 (0,0)	0 (0,0)
Radiusfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Verkehrsunfall	1 (0,0)	0 (0,0)
Schaedelbruch	1 (0,0)	0 (0,0)
Subdurales Haematom	1 (0,0)	0 (0,0)
Tibiafraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Gefaessverletzung	1 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	18 (0,3)	9 (0,3)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (0,0)	1 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	4 (0,1)	0 (0,0)
Fluktuation des Blutzuckers	0 (0,0)	1 (0,0)
Glukose im Blut erhoeht	0 (0,0)	1 (0,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,0)
Blutharnstoff erhoeht	1 (0,0)	0 (0,0)
Glomerulaere Filtrationsrate anomal	2 (0,0)	0 (0,0)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	5 (0,1)	2 (0,1)
Herzfrequenz erhoeht	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberenzym erhoeht	3 (0,1)	1 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,0)	0 (0,0)
Transaminasen erhoeht	0 (0,0)	1 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,0)	0 (0,0)
Leukozyten im Urin positiv	1 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (0,4)	4 (0,1)
Appetit vermindert	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	3 (0,1)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	4 (0,1)	0 (0,0)
Hyperglykaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hyperkaliaemie	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykaemie	7 (0,1)	2 (0,1)
Ketoazidose	3 (0,1)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	2 (0,0)	1 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (0,3)	8 (0,3)
Arthralgie	3 (0,1)	1 (0,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,0)	1 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Knochenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Bandscheibenprotrusion	0 (0,0)	1 (0,0)
Muskelspasmen	1 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (0,0)	1 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	4 (0,1)	3 (0,1)
Osteoarthrose	1 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	2 (0,1)
Erkrankung des Bindegewebes, undifferenziert	1 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	61 (1,1)	26 (0,9)
Akute lymphatische Leukaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Akute myeloische Leukaemie	1 (0,0)	0 (0,0)
Akute promyelozytäre Leukaemie	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Magens	2 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	2 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom des Pankreas	1 (0,0)	0 (0,0)
Blasenkrebs	2 (0,0)	0 (0,0)
Blasenkrebs Rezidiv	2 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Blase	1 (0,0)	0 (0,0)
Blasenebergangszellkarzinom	2 (0,0)	0 (0,0)
Uebergangszellkarzinom der Blase Stadium II	1 (0,0)	0 (0,0)
Knochenkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung des Gehirns	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Cholangiokarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Kolonkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Kolonkrebs mit Metastasen	2 (0,0)	0 (0,0)
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom Stadium IV	1 (0,0)	0 (0,0)
Magenkarzinom	2 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung des Magens	1 (0,0)	0 (0,0)
Glioblastom	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberkrebs	2 (0,0)	0 (0,0)
Leberkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
B-Zell-Lymphom von hoher Malignität	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Lunge	3 (0,1)	0 (0,0)
Lungenkrebs mit Metastasen	3 (0,1)	2 (0,1)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge boesartig	2 (0,0)	4 (0,1)
Boesartige Neubildung der Ampulla vateri	0 (0,0)	2 (0,1)
Marginalzonenlymphom	1 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulenmetastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Metastasierendes Magenkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Neuroendokrines Karzinom der Haut	1 (0,0)	0 (0,0)
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	1 (0,0)	0 (0,0)
Oesophaguskarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom	4 (0,1)	3 (0,1)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	2 (0,0)	4 (0,1)
Pankreaskarzinom Rezidiv	1 (0,0)	0 (0,0)
Peniskarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (0,0)
Prostatakarzinom	3 (0,1)	1 (0,0)
Rektales Adenokarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Rektalkrebs mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Nierenkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,0)	1 (0,0)
Karzinom der Tonsillen	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	49 (0,9)	25 (0,9)
Amnesie	1 (0,0)	0 (0,0)
Infarkt der Basalganglien	0 (0,0)	1 (0,0)
Hirnschädigung	1 (0,0)	0 (0,0)
Verschluss der Arteria carotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Stenose der Arteria carotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,0)	2 (0,1)
Apoplektischer Insult	5 (0,1)	4 (0,1)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 (0,0)	0 (0,0)
Kognitive Störung	3 (0,1)	1 (0,0)
Demenz	2 (0,0)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimertyp	0 (0,0)	2 (0,1)
Diabetische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Schwindelgefühl	15 (0,3)	1 (0,0)
Schwindel orthostatisch	3 (0,1)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (0,1)	2 (0,1)
Ischämischer Schlaganfall	4 (0,1)	6 (0,2)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	2 (0,0)	1 (0,0)
Myelitis transversa	0 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Paraesthesie	1 (0,0)	0 (0,0)
Praesynkope	2 (0,0)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1 (0,0)	1 (0,0)
Synkope	1 (0,0)	0 (0,0)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,0)	0 (0,0)
Vaskuläre Demenz	0 (0,0)	1 (0,0)
Produkt-assoziierte Probleme	0 (0,0)	1 (0,0)
Verschluss eines Medizinprodukts	0 (0,0)	1 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (0,1)	3 (0,1)
Angst	2 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (0,0)
Depression	1 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Reizbarkeit	1 (0,0)	0 (0,0)
Gemütszustand verändert	1 (0,0)	0 (0,0)
Alptraum	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (0,9)	25 (0,9)
Akute Nierenschädigung	4 (0,1)	4 (0,1)
Chronische Nierenerkrankung	7 (0,1)	3 (0,1)
Dysurie	5 (0,1)	1 (0,0)
Terminales Nierenerkrankung	1 (0,0)	1 (0,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,0)
Harndrang	0 (0,0)	1 (0,0)
Nephropathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Nykturie	2 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	8 (0,1)	3 (0,1)
Polyurie	6 (0,1)	2 (0,1)
Nierenversagen	3 (0,1)	4 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	5 (0,1)	2 (0,1)
Nierentubulosekrose	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnleiterstenose	0 (0,0)	1 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin gepoolt N ^c = 5493	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Ureterolithiasis	0 (0,0)	1 (0,0)
Harninkontinenz	2 (0,0)	0 (0,0)
Harnretention	0 (0,0)	1 (0,0)
Entzündung der Harnwege	1 (0,0)	0 (0,0)
Uringeruch anomal	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (0,4)	2 (0,1)
Balanoposthitis	5 (0,1)	0 (0,0)
Genitaler Ausschlag	2 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	0 (0,0)	1 (0,0)
Genitaler Pruritus	4 (0,1)	0 (0,0)
Vulvovaginale Beschwerden	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginaler Pruritus	9 (0,2)	1 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (0,1)	3 (0,1)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,0)	1 (0,0)
Husten	1 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,0)	0 (0,0)
Epistaxis	1 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,0)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Raumforderung	1 (0,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (0,2)	10 (0,4)
Alopezie	0 (0,0)	1 (0,0)
Angiooedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	2 (0,0)	1 (0,0)
Dermatitis herpetiformis	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabetischer Fuss	1 (0,0)	3 (0,1)
Diabetisches Ulkus	0 (0,0)	1 (0,0)
Juckreiz	1 (0,0)	2 (0,1)
Ausschlag	2 (0,0)	1 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,0)	0 (0,0)
Hautlaesion	1 (0,0)	0 (0,0)
Hautulkus	4 (0,1)	0 (0,0)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (0,0)
Gefäßerkrankungen	7 (0,1)	4 (0,1)
Blutdruckfluktuation	0 (0,0)	1 (0,0)
Nekrose einer Extremität	1 (0,0)	0 (0,0)
Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Hypotonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Orthostasesyndrom	3 (0,1)	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,0)
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

In der VERTIS CV zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem Unerwünschte Ereignisse zurückführen (7,4 % vs. 6,8 %) (Tabelle 4-116).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 2746	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	207 (7,5)	188 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,1)	0 (0,0)
Hilaere Lymphadenopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenische Purpura	1 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	13 (0,5)	26 (0,9)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	2 (0,1)	3 (0,1)
Angina pectoris	0 (0,0)	1 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,0)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,0)	3 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,0)	2 (0,1)
Herzinsuffizienz chronisch	2 (0,1)	1 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,0)	3 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,0)	1 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Koronare Herzerkrankung	0 (0,0)	4 (0,1)
Linksherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Myokardinfarkt	2 (0,1)	3 (0,1)
Palpitationen	1 (0,0)	1 (0,0)
Kammerflimmern	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,0)	1 (0,0)
Vertigo	1 (0,0)	0 (0,0)
Vestibuläre Störung	0 (0,0)	1 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,0)
Erblindung	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (0,4)	19 (0,7)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (0,0)
Abdominalschmerz	2 (0,1)	1 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	3 (0,1)
Abdominaler Druckschmerz	0 (0,0)	1 (0,0)
Verstopfung	1 (0,0)	1 (0,0)
Morbus Crohn	0 (0,0)	1 (0,0)
Karies	1 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (0,0)	6 (0,2)
Mundtrockenheit	1 (0,0)	1 (0,0)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (0,0)
Erosive Gastritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	0 (0,0)	1 (0,0)
Uebelkeit	1 (0,0)	2 (0,1)
Gaumenschwellung	0 (0,0)	1 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,0)	1 (0,0)
Zungenoedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (0,4)	10 (0,4)
Asthenie	4 (0,1)	1 (0,0)
Todesfall	1 (0,0)	0 (0,0)
Unbehagen	0 (0,0)	1 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 2746	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Erschöpfung	5 (0,2)	3 (0,1)
Gefuehl der Zerfahrenheit	0 (0,0)	1 (0,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem peripher	1 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (0,0)
Schwellendes Gesicht	1 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,1)	4 (0,1)
Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Akute Cholezystitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberverletzung	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (1,1)	14 (0,5)
Aktinomykose	1 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Sepsis	1 (0,0)	0 (0,0)
Balanitis durch Candida	1 (0,0)	0 (0,0)
Candida-Infektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Gangraen	3 (0,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,0)	1 (0,0)
Genitalinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	2 (0,1)	0 (0,0)
Infektion in der Leiste	0 (0,0)	1 (0,0)
Orale Candidose	1 (0,0)	0 (0,0)
Orale Pilzinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Pneumonie	4 (0,1)	1 (0,0)
Pyelonephritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Sepsis	2 (0,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,0)	1 (0,0)
Hautinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Rueckenmarksinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Staphylokokken-Bakteriaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (0,1)
Harnwegsinfektion	2 (0,1)	4 (0,1)
Harnwegsinfekt durch Pilze	0 (0,0)	1 (0,0)
Urosepsis	0 (0,0)	1 (0,0)
Vaginalinfektion	2 (0,1)	0 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (0,3)	4 (0,1)
Komminutivfraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Gehirnerschuetterung	0 (0,0)	1 (0,0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,0)	0 (0,0)
Frakturen von Gesichtsknochen	1 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (0,0)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Ulkus an der Inzisionsstelle	0 (0,0)	1 (0,0)
Kieferfraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmassen	1 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung der Nasennebenhoehle	1 (0,0)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 2746	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Blutung nach einem Eingriff	1 (0,0)	0 (0,0)
Radiusfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Verkehrsunfall	1 (0,0)	0 (0,0)
Schädelbruch	1 (0,0)	0 (0,0)
Subdurales Haematom	1 (0,0)	0 (0,0)
Tibiafraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	9 (0,3)	9 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,0)	1 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (0,1)	0 (0,0)
Fluktuation des Blutzuckers	0 (0,0)	1 (0,0)
Glukose im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,0)
Blutharnstoff erhöht	1 (0,0)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	3 (0,1)	2 (0,1)
Herzfrequenz erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberenzym erhöht	2 (0,1)	1 (0,0)
Transaminasen erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (0,3)	4 (0,1)
Diabetes mellitus	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	2 (0,1)	0 (0,0)
Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypoglykämie	4 (0,1)	2 (0,1)
Ketoazidose	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	0 (0,0)	1 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (0,2)	8 (0,3)
Arthralgie	1 (0,0)	1 (0,0)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Bandscheibenprotrusion	0 (0,0)	1 (0,0)
Muskelschwäche	1 (0,0)	1 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,0)	3 (0,1)
Osteoarthritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	2 (0,1)
Erkrankung des Bindegewebes, undifferenziert	1 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	29 (1,1)	26 (0,9)
Akute lymphatische Leukämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom des Pankreas	1 (0,0)	0 (0,0)
Blasenkrebs	2 (0,1)	0 (0,0)
Blasenkrebs Rezidiv	2 (0,1)	0 (0,0)
Neubildung der Blase	1 (0,0)	0 (0,0)
Knochenkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Cholangiokarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Kolonkrebs mit Metastasen	2 (0,1)	0 (0,0)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Stadium IV	1 (0,0)	0 (0,0)
Magenkarzinom	2 (0,1)	0 (0,0)
Neubildung des Magens	1 (0,0)	0 (0,0)
Glioblastom	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberkrebs	2 (0,1)	0 (0,0)
Leberkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
B-Zell-Lymphom von hoher Malignität	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Lunge	2 (0,1)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 2746	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Lungenkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	2 (0,1)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge boesartig	1 (0,0)	4 (0,1)
Boesartige Neubildung der Ampulla vateri	0 (0,0)	2 (0,1)
Marginalzonenlymphom	1 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsaeulenmetastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Oesophaguskarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom	1 (0,0)	3 (0,1)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	4 (0,1)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (0,0)
Prostatakarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Rektales Adenokarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Rektalkrebs mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (1,0)	25 (0,9)
Infarkt der Basalganglien	0 (0,0)	1 (0,0)
Hirnschaedigung	1 (0,0)	0 (0,0)
Verschluss der Arteria carotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Hirnfarkt	0 (0,0)	2 (0,1)
Apoplektischer Insult	3 (0,1)	4 (0,1)
Kognitive Stoerung	0 (0,0)	1 (0,0)
Demenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimertyp	0 (0,0)	2 (0,1)
Diabetische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Schwindelgefuehl	11 (0,4)	1 (0,0)
Schwindel orthostatisch	2 (0,1)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (0,1)	2 (0,1)
Ischaemischer Schlaganfall	2 (0,1)	6 (0,2)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (0,0)	1 (0,0)
Myelitis transversa	0 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Praesynkope	2 (0,1)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1 (0,0)	1 (0,0)
Synkope	1 (0,0)	0 (0,0)
Vaskulaere Demenz	0 (0,0)	1 (0,0)
Produkt-assoziierte Probleme	0 (0,0)	1 (0,0)
Verschluss eines Medizinprodukts	0 (0,0)	1 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,1)	3 (0,1)
Angst	2 (0,1)	0 (0,0)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (0,0)
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Gemuetszustand veraendert	1 (0,0)	0 (0,0)
Alptraum	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (0,9)	25 (0,9)
Akute Nierenschaedigung	0 (0,0)	4 (0,1)
Chronische Nierenerkrankung	3 (0,1)	3 (0,1)
Dysurie	2 (0,1)	1 (0,0)
Terminales Nierenerkrankung	1 (0,0)	1 (0,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hamdrang	0 (0,0)	1 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Nykturie	1 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	4 (0,1)	3 (0,1)
Polyurie	6 (0,2)	2 (0,1)
Nierenversagen	2 (0,1)	4 (0,1)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 5 mg N ^c = 2746	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,1)	2 (0,1)
Nierentubulusnekrose	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnleiterstenose	0 (0,0)	1 (0,0)
Ureterolithiasis	0 (0,0)	1 (0,0)
Harninkontinenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnretention	0 (0,0)	1 (0,0)
Entzündung der Harnwege	1 (0,0)	0 (0,0)
Uringeruch anomal	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	13 (0,5)	2 (0,1)
Balanoposthitis	4 (0,1)	0 (0,0)
Genitaler Ausschlag	1 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	0 (0,0)	1 (0,0)
Genitaler Pruritus	3 (0,1)	0 (0,0)
Vulvovaginale Beschwerden	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginaler Pruritus	4 (0,1)	1 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (0,1)	3 (0,1)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,0)	1 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,0)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	1 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Raumforderung	1 (0,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (0,2)	10 (0,4)
Alopezie	0 (0,0)	1 (0,0)
Dermatitis allergisch	2 (0,1)	1 (0,0)
Dermatitis herpetiformis	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabetischer Fuss	0 (0,0)	3 (0,1)
Diabetisches Ulkus	0 (0,0)	1 (0,0)
Juckreiz	0 (0,0)	2 (0,1)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,0)
Hautulkus	3 (0,1)	0 (0,0)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (0,0)
Gefäßerkrankungen	4 (0,1)	4 (0,1)
Blutdruckfluktuation	0 (0,0)	1 (0,0)
Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Hypotonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Orthostasesyndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,0)

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse

In der VERTIS CV zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 5 mg) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem Unerwünschte Ereignisse zurückführen (7,5 % vs. 6,8 %) (Tabelle 4-117).

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 2747	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	201 (7,3)	188 (6,8)
Herzerkrankungen	15 (0,5)	26 (0,9)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	5 (0,2)	3 (0,1)
Angina pectoris	1 (0,0)	1 (0,0)
Angina pectoris instabil	1 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	2 (0,1)	1 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	3 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	0 (0,0)	2 (0,1)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0,0)	1 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	3 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	1 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Koronare Herzerkrankung	2 (0,1)	4 (0,1)
Linksherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Myokardinfarkt	2 (0,1)	3 (0,1)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,0)
Tachykardie	1 (0,0)	0 (0,0)
Kammerflimmern	0 (0,0)	1 (0,0)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	2 (0,1)	0 (0,0)
Phimose	2 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,0)
Vestibuläre Störung	0 (0,0)	1 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,1)	1 (0,0)
Erblindung	0 (0,0)	1 (0,0)
Makulopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (0,8)	19 (0,7)
Bauch aufgetrieben	0 (0,0)	1 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (0,0)	1 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,1)	3 (0,1)
Abdominaler Druckschmerz	0 (0,0)	1 (0,0)
Verstopfung	2 (0,1)	1 (0,0)
Morbus Crohn	0 (0,0)	1 (0,0)
Diarrhoe	2 (0,1)	6 (0,2)
Mundtrockenheit	1 (0,0)	1 (0,0)
Dyspepsie	2 (0,1)	1 (0,0)
Flatulenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	1 (0,0)	1 (0,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (0,0)	0 (0,0)
Dickdarmlutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Uebelkeit	6 (0,2)	2 (0,1)
Gaumenschwellung	0 (0,0)	1 (0,0)
Pankreatitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	2 (0,1)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,1)	1 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (0,4)	10 (0,4)
Asthenie	3 (0,1)	1 (0,0)
Unbehagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Gesichtsoedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Erschöpfung	2 (0,1)	3 (0,1)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 2747	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Gefuehl der Zerfahrenheit	1 (0,0)	1 (0,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem	0 (0,0)	1 (0,0)
Oedem peripher	1 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (0,0)	1 (0,0)
Fieber	1 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,0)	4 (0,1)
Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Cholelithiasis	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberverletzung	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (0,9)	14 (0,5)
Appendizitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Gangraen	1 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (0,0)
Candidose der Geschlechtsorgane	2 (0,1)	0 (0,0)
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	2 (0,1)	0 (0,0)
Infektion in der Leiste	0 (0,0)	1 (0,0)
Orale Pilzinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Osteomyelitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Infektion des Penis	1 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	0 (0,0)	1 (0,0)
Sepsis	3 (0,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (0,0)
Rueckenmarksinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Staphylokokken-Bakteriaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (0,1)
Harnwegsinfektion	6 (0,2)	4 (0,1)
Harnwegsinfekt durch Pilze	0 (0,0)	1 (0,0)
Pilzinfektion des Urogenitaltraktes	1 (0,0)	0 (0,0)
Urosepsis	0 (0,0)	1 (0,0)
Vaginalinfektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale Pilzinfektion	2 (0,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,1)	4 (0,1)
Gehirnerschuetterung	0 (0,0)	1 (0,0)
Oberschenkelfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Ulkus an der Inzisionsstelle	0 (0,0)	1 (0,0)
Radiusfraktur	0 (0,0)	1 (0,0)
Traumatisch bedingte intrakranielle Blutung	1 (0,0)	0 (0,0)
Gefaessverletzung	1 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	9 (0,3)	9 (0,3)
Alaninaminotransferase erhoeht	0 (0,0)	1 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (0,0)	0 (0,0)
Fluktuation des Blutzuckers	0 (0,0)	1 (0,0)
Glukose im Blut erhoeht	0 (0,0)	1 (0,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,0)
Glomerulaere Filtrationsrate anomal	2 (0,1)	0 (0,0)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	2 (0,1)	2 (0,1)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 2747	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Herzfrequenz erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberenzym erhöht	1 (0,0)	1 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,0)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,0)	0 (0,0)
Leukozyten im Urin positiv	1 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (0,5)	4 (0,1)
Appetit vermindert	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	2 (0,1)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	2 (0,1)	0 (0,0)
Hyperglykaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hyperkaliaemie	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykaemie	3 (0,1)	2 (0,1)
Ketoazidose	2 (0,1)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	2 (0,1)	1 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (0,3)	8 (0,3)
Arthralgie	2 (0,1)	1 (0,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,0)	1 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Bandscheibenprotrusion	0 (0,0)	1 (0,0)
Muskelspasmen	1 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	0 (0,0)	1 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	3 (0,1)	3 (0,1)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	2 (0,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	32 (1,2)	26 (0,9)
Akute lymphatische Leukaemie	0 (0,0)	1 (0,0)
Akute promyelozytäre Leukaemie	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	2 (0,1)	1 (0,0)
Blasenebergangszellkarzinom	2 (0,1)	0 (0,0)
Uebergangszellkarzinom der Blase Stadium II	1 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung des Gehirns	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Kolonkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Leberkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
B-Zell-Lymphom von hoher Malignität	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,0)	0 (0,0)
Lungenkrebs mit Metastasen	3 (0,1)	2 (0,1)
Neubildung der Lunge boesartig	1 (0,0)	4 (0,1)
Boesartige Neubildung der Ampulla vateri	0 (0,0)	2 (0,1)
Metastasierendes Magenkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Neuroendokrines Karzinom der Haut	1 (0,0)	0 (0,0)
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	1 (0,0)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom	3 (0,1)	3 (0,1)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	4 (0,1)
Pankreaskarzinom Rezidiv	1 (0,0)	0 (0,0)
Peniskarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (0,0)
Prostatakarzinom	3 (0,1)	1 (0,0)
Rektales Adenokarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Platteneithelkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 2747	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,0)	1 (0,0)
Karzinom der Tonsillen	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (0,8)	25 (0,9)
Amnesie	1 (0,0)	0 (0,0)
Infarkt der Basalganglien	0 (0,0)	1 (0,0)
Stenose der Arteria carotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Hirinfarkt	1 (0,0)	2 (0,1)
Apoplektischer Insult	2 (0,1)	4 (0,1)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 (0,0)	0 (0,0)
Kognitive Störung	3 (0,1)	1 (0,0)
Demenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimertyp	0 (0,0)	2 (0,1)
Diabetische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Schwindelgefühl	4 (0,1)	1 (0,0)
Schwindel orthostatisch	1 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (0,0)	2 (0,1)
Ischaemischer Schlaganfall	2 (0,1)	6 (0,2)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1 (0,0)	1 (0,0)
Myelitis transversa	0 (0,0)	1 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Paraesthesie	1 (0,0)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	0 (0,0)	1 (0,0)
Transitorische ischaemische Attacke	1 (0,0)	0 (0,0)
Vaskuläre Demenz	0 (0,0)	1 (0,0)
Produkt-assoziierte Probleme	0 (0,0)	1 (0,0)
Verschluss eines Medizinprodukts	0 (0,0)	1 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,1)	3 (0,1)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (0,0)
Depression	1 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Reizbarkeit	1 (0,0)	0 (0,0)
Alptraum	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (0,8)	25 (0,9)
Akute Nierenschädigung	4 (0,1)	4 (0,1)
Chronische Nierenerkrankung	4 (0,1)	3 (0,1)
Dysurie	3 (0,1)	1 (0,0)
Terminales Nierenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,0)
Harnrang	0 (0,0)	1 (0,0)
Nephropathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Nykturie	1 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	4 (0,1)	3 (0,1)
Polyurie	0 (0,0)	2 (0,1)
Nierenversagen	1 (0,0)	4 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	3 (0,1)	2 (0,1)
Harnleiterstenose	0 (0,0)	1 (0,0)
Ureterolithiasis	0 (0,0)	1 (0,0)
Harninkontinenz	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnretention	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	8 (0,3)	2 (0,1)
Balanoposthitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Genitaler Ausschlag	1 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	0 (0,0)	1 (0,0)
Genitaler Pruritus	1 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginaler Pruritus	5 (0,2)	1 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (0,1)	3 (0,1)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,0)

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Ertugliflozin 15 mg N ^c = 2747	Placebo N ^c = 2745
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Husten	1 (0,0)	0 (0,0)
Epistaxis	1 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,0)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	1 (0,0)	1 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (0,3)	10 (0,4)
Alopezie	0 (0,0)	1 (0,0)
Angiooedem	1 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	1 (0,0)
Dermatitis herpetiformis	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabetischer Fuss	1 (0,0)	3 (0,1)
Diabetisches Ulkus	0 (0,0)	1 (0,0)
Juckreiz	1 (0,0)	2 (0,1)
Ausschlag	2 (0,1)	1 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,0)	0 (0,0)
Hautlaesion	1 (0,0)	0 (0,0)
Hautulkus	1 (0,0)	0 (0,0)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3 (0,1)	4 (0,1)
Blutdruckfluktuation	0 (0,0)	1 (0,0)
Nekrose einer Extremität	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,0)
Orthostasesyndrom	2 (0,1)	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,0)
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

In der VERTIS CV zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin 15 mg) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem Unerwünschte Ereignisse zurückführen (7,3 % vs. 6,8 %) (Tabelle 4-118).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
VERTIS CV	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEOSI gesamt • Schwerwiegende AEOSI • Nicht-schwere AEOSI • Schwere AEOSI <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte des Endpunkts AEOSI entspricht der in Tabelle 4-97 beschriebenen Vorgehensweise.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste inkludiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen (CMQ) IR • Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR • Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR • Hypovolämie (CMQ) IR • Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR • Fraktur (adjudiziert) IR • Pankreatitis (adjudiziert) IR • Renale Ereignisse (adjudiziert) IR • Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR • Ketoazidose (adjudiziert) IR • Akutes Nierenversagen (SMQ) IR • Fournier Gangrän (PT) IR • Amputation IR • Periphere Revaskularisation IR <p>Für alle AEOSI-Endpunkte, mit Ausnahme der Amputation IR und der Peripheren Revaskularisation IR, wurde eine Analyse für AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI, Nicht-schwere bzw. Schwere AEOSI durchgeführt. Die AEOSI Amputation IR und Periphere Revaskularisation IR werden nur bei AEOSI gesamt dargestellt.</p> <p>Die Auswertungen erfolgen für alle Endpunkte auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert.</p> <p>Die statistischen Methoden sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Vergleich Ertugliflozin (gepoolt) vs. Placebo</p>

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalyse Zusätzlich zu dem Vergleich von Ertugliflozin (gepoolt) werden Analysen mit dem Vergleich von Ertugliflozin in den Einzeldosen von 5 mg und 15 mg dargestellt.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All Participants as Treated; CMQ: Custom MedDRA Query; IR: Including Rescue; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse	

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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VERTIS CV						
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich AEOSI fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt

Hauptanalyse

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	666 (12,1)	279 (10,2)	1,19 [1,05; 1,36]	0,008
Hypovolämie (CMQ) IR	236 (4,3)	106 (3,9)	1,11 [0,89; 1,39]	0,351
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	58 (1,1)	34 (1,2)	0,85 [0,56; 1,30]	0,457
Fraktur (adjudiziert) IR	171 (3,1)	84 (3,1)	1,02 [0,79; 1,32]	0,896
Pankreatitis (adjudiziert) IR	15 (0,3)	9 (0,3)	0,83 [0,36; 1,90]	0,664
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	13 (0,2)	16 (0,6)	0,41 [0,20; 0,84]	0,012
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	12 (0,2)	8 (0,3)	0,75 [0,31; 1,83]	0,526
Ketoazidose (adjudiziert) IR	17 (0,3)	1 (0,0)	8,50 [1,13; 63,80]	0,012
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	231 (4,2)	129 (4,7)	0,89 [0,72; 1,10]	0,301
Fournier Gangrän (PT) IR	2 (0,0)	1 (0,0)	1,00 [0,09; 11,02]	1,000
Amputation IR	85 (1,5)	34 (1,2)	1,25 [0,84; 1,85]	0,268
Periphere Revaskularisation IR	84 (1,5)	49 (1,8)	0,86 [0,60; 1,21]	0,385

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =3863)	Placebo (N ^b =1901)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	184 (4,8)	22 (1,2)	4,12 [2,65; 6,38]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	2 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	0,321
Nicht-schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	183 (4,7)	22 (1,2)	4,09 [2,64; 6,35]	<0,001

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =1630)	Placebo (N ^b =844)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	113 (6,9)	20 (2,4)	2,93 [1,83; 4,67]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,19 [1,05; 1,36]; $p = 0,008$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,18 [2,69; 6,49]; $p < 0,001$), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,82 [1,76; 4,53]; $p < 0,001$) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 8,50 [1,13; 63,80]; $p = 0,012$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). Für den Endpunkt AEOSI gesamt bei Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,84]; $p = 0,012$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (Tabelle 4-121 bis Tabelle 4-123).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV AEOSI	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	336 (12,2)	279 (10,2)	1,20 [1,04; 1,40]	0,015
Hypovolämie (CMQ) IR	118 (4,3)	106 (3,9)	1,11 [0,86; 1,44]	0,415
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	35 (1,3)	34 (1,2)	1,03 [0,64; 1,64]	0,905
Fraktur (adjudiziert) IR	87 (3,2)	84 (3,1)	1,04 [0,77; 1,39]	0,818
Pankreatitis (adjudiziert) IR	9 (0,3)	9 (0,3)	1,00 [0,40; 2,51]	0,999
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	5 (0,2)	16 (0,6)	0,31 [0,11; 0,85]	0,016
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	6 (0,2)	8 (0,3)	0,75 [0,26; 2,16]	0,592
Ketoazidose (adjudiziert) IR	7 (0,3)	1 (0,0)	7,00 [0,86; 56,84]	0,034
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	114 (4,2)	129 (4,7)	0,88 [0,69; 1,13]	0,324
Fournier Gangrän (PT) IR	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 [0,01; 8,18]	0,317
Amputation IR	42 (1,5)	34 (1,2)	1,23 [0,79; 1,93]	0,356
Periphere Revaskularisation IR	38 (1,4)	49 (1,8)	0,78 [0,51; 1,18]	0,234
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =1948)	Placebo (N ^b =1901)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	86 (4,4)	22 (1,2)	3,81 [2,40; 6,07]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	1 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	85 (4,4)	22 (1,2)	3,77 [2,37; 6,00]	<0,001

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =798)	Placebo (N ^b =844)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	48 (6,0)	20 (2,4)	2,54 [1,52; 4,24]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,04; 1,40]; $p = 0,015$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 3,91 [2,45; 6,22]; $p < 0,001$) und Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,40 [1,43; 4,03]; $p < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg). Für den Endpunkt AEOSI gesamt bei Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,11; 0,85]; $p = 0,016$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-124 bis Tabelle 4-126).

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV AEOSI	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	330 (12,0)	279 (10,2)	1,18 [1,02; 1,37]	0,029
Hypovolämie (CMQ) IR	118 (4,3)	106 (3,9)	1,11 [0,86; 1,44]	0,416
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	23 (0,8)	34 (1,2)	0,68 [0,40; 1,14]	0,142
Fraktur (adjudiziert) IR	84 (3,1)	84 (3,1)	1,00 [0,74; 1,35]	0,996
Pankreatitis (adjudiziert) IR	6 (0,2)	9 (0,3)	0,67 [0,24; 1,87]	0,437
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	8 (0,3)	16 (0,6)	0,50 [0,21; 1,17]	0,101
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	6 (0,2)	8 (0,3)	0,75 [0,26; 2,16]	0,592
Ketoazidose (adjudiziert) IR	10 (0,4)	1 (0,0)	9,99 [1,28; 78,01]	0,007
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	117 (4,3)	129 (4,7)	0,91 [0,71; 1,16]	0,430
Fournier Gangrän (PT) IR	2 (0,1)	1 (0,0)	2,00 [0,18; 22,03]	0,564
Amputation IR	43 (1,6)	34 (1,2)	1,26 [0,81; 1,98]	0,303
Periphere Revaskularisation IR	46 (1,7)	49 (1,8)	0,94 [0,63; 1,40]	0,753

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (männlich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =1915)	Placebo (N ^b =1901)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	98 (5,1)	22 (1,2)	4,42 [2,80; 6,99]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	1 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	0,319
Nicht-schwere Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	98 (5,1)	22 (1,2)	4,42 [2,80; 6,99]	<0,001

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI für Genitalinfektionen (weiblich) (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =832)	Placebo (N ^b =844)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	65 (7,8)	20 (2,4)	3,30 [2,02; 5,39]	<0,001
Schwerwiegende Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-schwere Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,18 [1,02; 1,37]; $p = 0,029$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,45 [2,81; 7,05]; $p < 0,001$), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 3,25 [1,97; 5,35]; $p < 0,001$) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 9,99 [1,28; 78,01]; $p = 0,007$) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-127 bis Tabelle 4-129).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Schwerwiegende AEOSI

Hauptanalyse

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	37 (0,7)	22 (0,8)	0,84 [0,50; 1,42]	0,517
Hypovolämie (CMQ) IR	51 (0,9)	28 (1,0)	0,91 [0,58; 1,44]	0,688
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	42 (0,8)	20 (0,7)	1,05 [0,62; 1,78]	0,859
Fraktur (adjudiziert) IR	72 (1,3)	36 (1,3)	1,00 [0,67; 1,49]	0,998
Pankreatitis (adjudiziert) IR	13 (0,2)	6 (0,2)	1,08 [0,41; 2,85]	0,872
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	3 (0,1)	0,50 [0,10; 2,47]	0,386
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,0)	2 (0,1)	0,50 [0,07; 3,55]	0,479
Ketoazidose (adjudiziert) IR	15 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,006
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	50 (0,9)	26 (0,9)	0,96 [0,60; 1,54]	0,869
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	1 (0,0)	0,50 [0,03; 7,99]	0,617

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,006$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (Tabelle 4-130).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	25 (0,9)	22 (0,8)	1,14 [0,64; 2,01]	0,661
Hypovolämie (CMQ) IR	27 (1,0)	28 (1,0)	0,96 [0,57; 1,63]	0,891
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	27 (1,0)	20 (0,7)	1,35 [0,76; 2,40]	0,306
Fraktur (adjudiziert) IR	36 (1,3)	36 (1,3)	1,00 [0,63; 1,58]	0,999
Pankreatitis (adjudiziert) IR	8 (0,3)	6 (0,2)	1,33 [0,46; 3,84]	0,593
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	3 (0,1)	0,14 [0,01; 2,76]	0,083
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,1)	2 (0,1)	1,00 [0,14; 7,09]	1,000
Ketoazidose (adjudiziert) IR	7 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,008
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	30 (1,1)	26 (0,9)	1,15 [0,68; 1,94]	0,592
Fournier Gangrän (PT) IR	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 [0,01; 8,18]	0,317

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,008) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-131).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	12 (0,4)	22 (0,8)	0,55 [0,27; 1,10]	0,085
Hypovolämie (CMQ) IR	24 (0,9)	28 (1,0)	0,86 [0,50; 1,47]	0,576
Venöse thromboembolische Ereignisse	15 (0,5)	20 (0,7)	0,75 [0,38; 1,46]	0,395

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende AEOSI				
(adjudiziert) IR				
Fraktur (adjudiziert) IR	36 (1,3)	36 (1,3)	1,00 [0,63; 1,58]	0,998
Pankreatitis (adjudiziert) IR	5 (0,2)	6 (0,2)	0,83 [0,25; 2,73]	0,762
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	3 (0,1)	1,00 [0,20; 4,95]	0,999
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 [0,01; 4,16]	0,157
Ketoazidose (adjudiziert) IR	8 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,005
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	20 (0,7)	26 (0,9)	0,77 [0,43; 1,37]	0,373
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	1 (0,0)	1,00 [0,06; 15,97]	1,000

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,005) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-132).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Nicht-schwere AEOSI

Hauptanalyse

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	645 (11,7)	264 (9,6)	1,22 [1,07; 1,40]	0,004
Hypovolämie (CMQ) IR	187 (3,4)	83 (3,0)	1,13 [0,87; 1,45]	0,360
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	27 (0,5)	19 (0,7)	0,71 [0,40; 1,27]	0,249
Fraktur (adjudiziert) IR	112 (2,0)	55 (2,0)	1,02 [0,74; 1,40]	0,915
Pankreatitis (adjudiziert) IR	5 (0,1)	5 (0,2)	0,50 [0,14; 1,72]	0,263

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	9 (0,2)	15 (0,5)	0,30 [0,13; 0,68]	0,002
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	9 (0,2)	6 (0,2)	0,75 [0,27; 2,10]	0,583
Ketoazidose (adjudiziert) IR	6 (0,1)	0 (0,0)	n.a.	0,083
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	188 (3,4)	108 (3,9)	0,87 [0,69; 1,10]	0,239
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	0,480

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,004), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,16 [2,68; 6,45]; p < 0,001) und Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,80 [1,74; 4,49]; p < 0,001) zuungunsten und Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,13; 0,68]; p = 0,002) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (Tabelle 4-122, Tabelle 4-123 und Tabelle 4-133).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	325 (11,8)	264 (9,6)	1,23 [1,06; 1,43]	0,008
Hypovolämie (CMQ) IR	93 (3,4)	83 (3,0)	1,12 [0,84; 1,50]	0,445
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	16 (0,6)	19 (0,7)	0,84 [0,43; 1,63]	0,610
Fraktur (adjudiziert) IR	56 (2,0)	55 (2,0)	1,02 [0,70; 1,47]	0,925
Pankreatitis (adjudiziert) IR	4 (0,1)	5 (0,2)	0,80 [0,21; 2,97]	0,738
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	4 (0,1)	15 (0,5)	0,27 [0,09; 0,80]	0,011
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	6 (0,2)	0,50 [0,13; 2,00]	0,317
Ketoazidose (adjudiziert) IR	1 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	93 (3,4)	108 (3,9)	0,86 [0,66; 1,13]	0,280

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
Fournier Gangrän (PT) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektion (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,06; 1,43]; p = 0,008), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 3,86 [2,42; 6,15]; p < 0,001) und Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,35 [1,40; 3,95]; p < 0,001) zuungunsten und Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,09; 0,80]; p = 0,011) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-125, Tabelle 4-126 und Tabelle 4-134).

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	320 (11,6)	264 (9,6)	1,21 [1,04; 1,41]	0,015
Hypovolämie (CMQ) IR	94 (3,4)	83 (3,0)	1,13 [0,85; 1,51]	0,403
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	11 (0,4)	19 (0,7)	0,58 [0,28; 1,21]	0,143
Fraktur (adjudiziert) IR	56 (2,0)	55 (2,0)	1,02 [0,70; 1,47]	0,927
Pankreatitis (adjudiziert) IR	1 (0,0)	5 (0,2)	0,20 [0,02; 1,71]	0,102
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	5 (0,2)	15 (0,5)	0,33 [0,12; 0,92]	0,025
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	6 (0,2)	6 (0,2)	1,00 [0,32; 3,09]	0,999
Ketoazidose (adjudiziert) IR	5 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,025
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	95 (3,5)	108 (3,9)	0,88 [0,67; 1,15]	0,350
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	0,317

a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Nicht-schwere AEOSI				
nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet				
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet				
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,04; 1,41]; p = 0,015), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,45 [2,81; 7,05]; p < 0,001), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 3,25 [1,97; 5,35]; p < 0,001) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,025) zuungunsten und Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,12; 0,92]; p = 0,025) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-128, Tabelle 4-129 und Tabelle 4-135).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Schwere AEOSI

Hauptanalyse

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwere AEOSI				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	38 (0,7)	22 (0,8)	0,86 [0,51; 1,46]	0,581
Hypovolämie (CMQ) IR	52 (0,9)	26 (0,9)	1,00 [0,63; 1,60]	0,998
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	36 (0,7)	20 (0,7)	0,90 [0,52; 1,55]	0,703
Fraktur (adjudiziert) IR	65 (1,2)	31 (1,1)	1,05 [0,68; 1,60]	0,830
Pankreatitis (adjudiziert) IR	11 (0,2)	5 (0,2)	1,10 [0,38; 3,16]	0,860
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	1 (0,0)	1,50 [0,16; 14,41]	0,724
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	2 (0,1)	0,75 [0,13; 4,48]	0,751
Ketoazidose (adjudiziert) IR	15 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,006
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	54 (1,0)	27 (1,0)	1,00 [0,63; 1,58]	0,998
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	1 (0,0)	0,50 [0,03; 7,99]	0,617
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)				
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population				

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwere AEOSI				
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet				
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet				
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,006) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (Tabelle 4-136).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	24 (0,9)	22 (0,8)	1,09 [0,61; 1,94]	0,768
Hypovolämie (CMQ) IR	26 (0,9)	26 (0,9)	1,00 [0,58; 1,72]	0,999
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	24 (0,9)	20 (0,7)	1,20 [0,66; 2,17]	0,546
Fraktur (adjudiziert) IR	34 (1,2)	31 (1,1)	1,10 [0,68; 1,78]	0,709
Pankreatitis (adjudiziert) IR	6 (0,2)	5 (0,2)	1,20 [0,37; 3,93]	0,763
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 [0,01; 8,18]	0,317
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	2 (0,1)	1,50 [0,25; 8,97]	0,655
Ketoazidose (adjudiziert) IR	7 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,008
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	29 (1,1)	27 (1,0)	1,07 [0,64; 1,81]	0,789
Fournier Gangrän (PT) IR	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 [0,01; 8,18]	0,317
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)				
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population				
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet				
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet				
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =2746)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwere AEOSI				
anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 5 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,008) zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg) (Tabelle 4-137).

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =2747)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	14 (0,5)	22 (0,8)	0,64 [0,33; 1,24]	0,180
Hypovolämie (CMQ) IR	26 (0,9)	26 (0,9)	1,00 [0,58; 1,72]	0,998
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	12 (0,4)	20 (0,7)	0,60 [0,29; 1,22]	0,156
Fraktur (adjudiziert) IR	31 (1,1)	31 (1,1)	1,00 [0,61; 1,64]	0,998
Pankreatitis (adjudiziert) IR	5 (0,2)	5 (0,2)	1,00 [0,29; 3,45]	0,999
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	3 (0,1)	1 (0,0)	3,00 [0,31; 28,80]	0,318
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 [0,01; 4,16]	0,157
Ketoazidose (adjudiziert) IR	8 (0,3)	0 (0,0)	n.a.	0,005
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	25 (0,9)	27 (1,0)	0,93 [0,54; 1,59]	0,778
Fournier Gangrän (PT) IR	1 (0,0)	1 (0,0)	1,00 [0,06; 15,97]	1,000
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation)				
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population				
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet				
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet				
CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query				

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,005) zuungunsten von Ertugliflozin (15 mg) (Tabelle 4-138).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Fazit zu den Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI)

Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

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 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

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

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -139 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 , 60 bis < 90 , und ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	Insulin (Ja vs. Nein)	Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c ($< 8,5$ und $\geq 8,5$ %)	Ausgangswert BMI (< 30 und ≥ 30 kg/m ²)	Begleitmedikation zu Beginn (Statine etc.)
VERTIS CV											
Mortalität											
Gesamt mortalität	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität											
MACE	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Nierensuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	Insulin (Ja vs. Nein)	Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c (< 8,5 und ≥ 8,5 %)	Ausgangswert BMI (< 30 und ≥ 30 kg/m ²)	Begleitmedikation zu Beginn (Statine etc.)
VERTIS CV											
MACE plus	●	●	●	○	○	●	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kardiovaskulärer Tod	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen schwerer Herzinsuffizienz	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin)	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Alle anderen EP der Morbidität	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^a	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^{b,c}	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) ^d	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.</p> <p>b: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte</p>											

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	Insulin (Ja vs. Nein)	Abstammung (Weiß vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Andere)	Ethnizität (Hispanisch oder Latino vs. Nicht-hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c (< 8,5 und ≥ 8,5 %)	Ausgangswert BMI (< 30 und ≥ 30 kg/m ²)	Begleitmedikation zu Beginn (Statine etc.)
VERTIS CV											
<p>Ereignisse (SOC und PT), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.</p> <p>c: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation <p>d: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) umfasst AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI, Nicht-schwere AEOSI und Schwere AEOSI.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; WHO: World Health Organization</p>											

Für die Studie VERTIS CV wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4 -139 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4 -139 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 577 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-140). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 29 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 39 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,7% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-140: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	577
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	39
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	29
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 27 falsch positiven Interaktionstests^b	3,7%
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	< 0,1%
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 5 Subgruppen kein „n.a. und n.c.“ = 5 Testungen Morbidity: 40 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen bzw. einmal 22 Subgruppen abzüglich 15 „n.a.“ oder „n.c.“ = 197 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 78 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 10 „n.a.“ oder „n.c.“ = 380 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD. n.a.: nicht anwendbar ; n.c.: nicht berechnet</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 4-1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-141 bis Tabelle 4-191 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.

Hauptanalyse

Die folgenden Tabellen (Hauptanalyse Tabelle 4-141 bis Tabelle 4-149 und Tabelle 4-168 bis Tabelle 4-173) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 39 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich):

Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des Körpergewichts ($p = 0,002$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,036$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,026$) und die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,026$), bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,012$) und die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,027$) und bei den AEOSI gesamt für die Venösen thromboembolischen Ereignisse ($p = 0,030$).

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

Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ($p < 0,001$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,014$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ($p = 0,009$), den PT „Diabetische Retinopathie“ (SOC „Augenerkrankungen“) ($p = 0,035$), den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,002$) und den PT „Hypertonie“ (SOC „Gefäßerkrankungen“) ($p = 0,004$), bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ($p = 0,043$) und den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,003$).

- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei der Veränderung des Körpergewichts ($p < 0,001$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,001$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p = 0,001$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Herzkrankungen“ ($p = 0,022$) und den PT „Hypomagnesiämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,030$) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Hypomagnesiämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,030$).

- Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 , 60 bis < 90 , und ≥ 90 ml/min/1,73 m²):

Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ($p = 0,028$), Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,008$), der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,002$), der Veränderung des Körpergewichts ($p = 0,043$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,012$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$), Schweren Hypoglykämien ($p = 0,017$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Infektionen und parasitäre

Erkrankungen“ ($p = 0,027$) und den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,028$), bei Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die SOC „Herzerkrankungen“ ($p = 0,014$), und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ($p = 0,040$), die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,050$) und den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,020$).

- Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja vs. Nein):

Positiver Interaktionstest bei dem Endpunkt Hypoglykämien < 56 mg/dL IR ($p = 0,033$), Neuropathie ($p = 0,005$), Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,031$) und Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt ($p = 0,014$).

Sensitivitätsanalyse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-150 bis Tabelle 4-158 und Tabelle 4-174 bis Tabelle 4-182) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 38 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich):

Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,037$), bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Asthenie“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ($p = 0,043$), die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,042$), bei den AEOSI gesamt für die Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR ($p = 0,041$) und bei den Nicht-schweren AEOSI für die Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR ($p = 0,045$).

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

Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie ($p < 0,001$) der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$), den Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,013$), den Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt ($p = 0,045$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ($p = 0,011$), den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,023$) und den PT „Hypertonie“ (SOC „Gefäßerkrankungen“) ($p = 0,021$) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für

die SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ($p = 0,046$) und den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,023$).

- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie ($p = 0,032$), der Veränderung des Körpergewichts ($p = 0,008$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$) und bei den Schwerwiegenden AEOSI für die Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR ($p = 0,032$).

- Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 , 60 bis < 90 , und ≥ 90 ml/min/1,73 m²):

Positiver Interaktionstest bei Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ($p = 0,039$), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,002$), Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,002$), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,002$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,006$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$), den Schweren Hypoglykämien ($p < 0,001$), bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Virusinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) ($p = 0,024$), bei den Schwerwiegenden AEOSI für die Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR ($p = 0,035$) und bei den Nicht-Schweren AEOSI für die Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR ($p = 0,041$).

- Subgruppe Insulin (Ja vs. Nein):

Positiver Interaktionstest bei Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,045$), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) ($p = 0,026$), Hypoglykämien < 56 mg/dL IR ($p = 0,043$), Neuropathie IR ($p = 0,002$), Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,023$), Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt ($p = 0,005$), bei den Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Stauungsinsuffizienz“ (SOC: „Herzerkrankungen“) ($p = 0,028$), bei den schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Herzerkrankung“ ($p = 0,036$), für die SOC „Gefäßerkrankungen“ ($p = 0,045$) und bei den AEOSI gesamt für die Pankreatitis (Adjudiziert) IR ($p = 0,049$).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-159 bis Tabelle 4-167 und Tabelle 4-183 bis Tabelle 4-191) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 29 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich):

Positiver Interaktionstest bei Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall ($p = 0,022$), der Veränderung des Körpergewichts ($p = 0,001$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,002$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,044$) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ($p = 0,042$).

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

Positiver Interaktionstest bei Nierentransplantation/Dialyse ($p = 0,037$), der Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie ($p = 0,002$), der Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,003$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p = 0,003$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ($p = 0,022$), den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,001$) und die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ($p = 0,007$) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,001$).

- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ($p = 0,039$), der Veränderung des Körpergewichts ($p < 0,001$), Veränderung des systolischen Blutdrucks ($p < 0,001$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypomagnesiämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,018$), bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Hypomagnesiämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,018$), bei den AEOSI gesamt für die Periphere Revaskularisation IR ($p = 0,011$), bei den Schwerwiegenden AEOSI für die Hypovolämie (CMQ) IR ($p = 0,027$) und bei den Schweren AEOSI für die Hypovolämie (CMQ) IR ($p = 0,023$).

- Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 , 60 bis < 90 , und ≥ 90 ml/min/1,73 m²):

Positiver Interaktionstest bei Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris ($p = 0,042$), der Veränderung des HbA1c-Wertes ($p < 0,001$), bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hyperglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,040$) und bei den Nicht-schweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Hyperglykämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,027$).

- Subgruppe Insulin (Ja vs. Nein):

Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Ödem peripher“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (p = 0,048) und den PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (p = 0,049) und bei den Nichtschweren Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für den PT „Ödem peripher“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (p = 0,034) und den PT „Pilzinfektion der Geschlechtsorgane“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (p = 0,049).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

4.3.1.3.2.1.1.1 Mortalität und Morbidität

Hauptanalyse

Tabelle 4-141: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS Ertugliflozin gepoolt	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Gesamtmortalität		0,357	0,768	0,463	0,208	0,840
Kardiovaskulärer Tod		0,398	0,924	0,973	0,245	0,523
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,422	0,797	0,966	0,117	0,326
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt		0,273	0,119	0,936	0,115	0,104
Tödlicher Herzinfarkt		0,573	0,365	0,239	0,201	0,211
Nicht-tödlicher Herzinfarkt		0,189	0,201	0,777	0,089	0,194
Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall		0,230	0,357	0,677	0,215	0,908
Tödlicher Schlaganfall		0,930	0,677	0,136	0,538	0,120
Nicht-tödlicher Schlaganfall		0,302	0,206	0,769	0,259	0,532
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,322	0,786	0,778	0,068	0,301
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)		0,192	0,288	0,385	0,297	0,172
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris		0,996	0,148	0,394	0,028^b	0,465
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^d		0,100	0,773	0,387	0,297	0,863
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{e,f}		0,733	0,131	0,990	0,445	0,157
Tod renaler Ursache		n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nierentransplantation/Dialyse		0,813	0,214	0,589	0,963	0,256
Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage		0,129	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Studie: ERTUGLIFLOZIN gepoolt	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels		0,129	0,798	0,315	0,319	0,929
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^f		0,590	0,164	0,971	0,468	0,274
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 mL/min/1,73m ² ^f		0,864	0,412	0,555	0,710	0,237
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{e,g}		0,146	0,269	0,623	0,440	0,208
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^f		0,116	0,249	0,701	0,307	0,237
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1,73m ² ^f		0,090	0,170	0,646	0,256	0,241
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie		0,460	$< 0,001^h$	0,090	0,460	n.c.

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
d: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
f: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt
g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache
h: p-Wert der Interaktion $< 0,05$
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MI: Myokardinfarkt; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-142: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 1)

Studie: ERTUGLIFLOZIN gepoolt	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d		0,355	0,394	0,749	0,579	0,181

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization

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

Tabelle 4-143: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 2)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin gepoolt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c (%) (< 8.5 vs. ≥ 8.5)	Ausgangswert BMI (kg/m ²) (< 30 vs. ≥ 30)	Statine zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Ezetimib zu Studienbeginn	Aspirin/ Thrombozytenaggregationshemmer zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,772	0,510	0,770	0,501	0,699	0,685	0,256	0,724

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)

Tabelle 4-144: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt) (Teil 3)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin gepoolt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Diuretikum zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Beta-Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Kalziumkanalblocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Mineralokortikoidrezeptor Antagonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	RAAS Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	DPP-4 Inhibitoren zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Sulfonylharnstoffe zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	GLP-1 Agonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Metaformin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,518	0,951	0,584	0,935	0,353	0,339	0,106	0,702	0,282

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Glucagon-like Peptide-1); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); RAAS: Renin Angiotensin-Aldosterone System

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

Tabelle 4-145: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV^{a,c} Ertugliflozin gepoolt	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE plus ^d	0,594	0,221	0,780	0,235	0,814	0,615	0,283

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE plus: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-146: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: Ertugliflozin gepoolt	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d		0,268	0,413	0,574	0,506	0,223
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,711	0,746	0,427	0,008^e	0,121
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,133	0,764	0,117	0,002^e	0,138
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall e: p-Wert der Interaktion < 0,05 CV: kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization						

Tabelle 4-147: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: Ertugliflozin gepoolt	CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Veränderung des Körpergewichts (kg) zu Woche 52 (cLDA)		0,002^c	0,194	< 0,001^c	0,043^c	0,810
Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Woche 52 (cLDA)		0,036^c	0,014^c	0,001^c	0,012^c	0,843
Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52 (cLDA)		0,101	< 0,001^c	0,001^c	< 0,001^c	0,069
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen c: p-Wert der Interaktion < 0,05 cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); WHO: World Health Organization						

Tabelle 4-148: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	0,823	0,372	0,415	0,756	0,033^c
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	0,674	0,495	0,783	0,177	0,900
Schwere Hypoglykämien IR	0,517	0,652	0,344	0,017^c	0,123

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-149: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Neuropathie IR	0,562	0,601	0,515	0,107	0,005^c
Retinopathie IR	0,115	0,409	0,108	0,107	0,638

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-150: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 5 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Gesamtmortalität	0,173	0,350	0,256	0,193	0,926
Kardiovaskulärer Tod	0,372	0,716	0,658	0,224	0,543
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen	0,366	0,418	0,592	0,039^b	0,327

Studie: VERTIS Ertugliflozin 5 mg			P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
CV ^{a,c}			Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (< 60 vs 60 bis < 90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Herzinsuffizienz							
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt			0,575	0,083	0,843	0,112	0,203
Tödlicher Herzinfarkt			0,352	0,557	0,471	0,572	0,113
Nicht-tödlicher Herzinfarkt			0,363	0,123	0,917	0,125	0,330
Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall			0,767	0,461	0,599	0,157	0,556
Tödlicher Schlaganfall			0,254	0,903	0,372	0,491	0,267
Nicht-tödlicher Schlaganfall			0,512	0,346	0,948	0,353	0,292
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz			0,288	0,625	0,786	0,020^h	0,188
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)			0,323	0,216	0,550	0,313	0,082
Hospitalisierung wegen instablen Angina Pectoris			0,343	0,070	0,938	0,085	0,476
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^d	renaler	Endpunkt	0,239	0,882	0,201	0,485	0,898
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{e,f}	renaler	Endpunkt	0,828	0,389	0,721	0,976	0,316
Tod renaler Ursache			n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nierentransplantation/ Dialyse			0,673	0,927	0,442	0,996	0,834
Nierentransplantation/ Dialyse mind. 90 Tage			n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels			0,306	0,979	0,156	0,529	0,784
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^f			0,570	0,361	0,744	0,968	0,465
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1.73m ^{2 f}			0,414	0,939	0,727	0,874	0,306
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{f,g}			0,421	0,688	0,889	0,362	0,294
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^f			0,309	0,661	0,867	0,260	0,384
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 ml/min/1.73m ^{2 f}			0,234	0,403	0,882	0,277	0,467
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie			0,547	$< 0,001^h$	0,032^h	0,592	n.c.

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten
d: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
f: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt
g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache
h: p-Wert der Interaktion $< 0,05$
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MI: Myokardinfarkt; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-151: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 1)

Studie: Ertugliflozin 5 mg	VERTIS	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
			Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d			0,525	0,255	0,544	0,670	0,267
<p>a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten</p> <p>d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization</p>							

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

Tabelle 4-152: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 2)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 5 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c (%) (< 8.5 vs. ≥ 8.5)	Ausgangswert BMI (kg/m ²) (< 30 vs. ≥ 30)	Statine zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Ezetimib zu Studienbeginn	Aspirin/Thrombozytenaggregationshemmer zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,230	0,709	0,808	0,489	0,174	0,615	0,151	0,538

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)

Tabelle 4-153: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg) (Teil 3)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 5 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Diuretikum zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Beta-Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Kalziumkanalblocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Mineralokortikoidrezeptor Antagonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	RAAS Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	DPP-4 Inhibitoren zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Sulfonylharnstoffe zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	GLP-1 Agonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Metaformin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,950	0,887	0,580	0,938	0,177	0,146	0,154	0,999	0,729

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Glucagon-like Peptide-1); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); RAAS: Renin Angiotensin-Aldosterone System

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

Tabelle 4-154: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS Ertugliflozin 5 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE plus ^d	0,957	0,119	0,428	0,419	0,478	0,633	0,468

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE plus: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-155: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: Ertugliflozin 5 mg	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d		0,343	0,209	0,874	0,452	0,099
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,769	0,666	0,983	0,002^e	0,045^e
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,162	0,704	0,518	0,002^e	0,026^e
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall e: p-Wert der Interaktion < 0,05 CV: kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization						

Tabelle 4-156: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: Ertugliflozin 5 mg	CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Veränderung des Körpergewichts (kg) zu Woche 52 (cLDA)		0,182	0,321	0,008^c	0,403	0,662
Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Woche 52 (cLDA)		0,907	0,437	0,172	0,006^c	0,884
Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52 (cLDA)		0,247	< 0,001^c	< 0,001^c	< 0,001^c	0,380
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen c: p-Wert der Interaktion < 0,05 cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); WHO: World Health Organization						

Tabelle 4-157: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	0,839	0,127	0,542	0,547	0,043^c
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	0,919	0,500	0,747	0,368	0,946
Schwere Hypoglykämien IR	0,243	0,867	0,267	< 0,001^c	0,136

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-158: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Neuropathie IR	0,704	0,724	0,222	0,133	0,002^c
Retinopathie IR	0,142	0,574	0,139	0,099	0,932

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-159: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 15 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Gesamtmortalität	0,827	0,696	0,891	0,424	0,808
Kardiovaskulärer Tod	0,571	0,598	0,618	0,468	0,617
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,631	0,709	0,541	0,630	0,476
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt	0,192	0,284	0,779	0,284	0,132

Studie: ERTUGLIFLOZIN 15 mg	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (< 60 vs 60 bis < 90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Tödlicher Herzinfarkt		0,908	0,331	0,189	n.c.	0,475
Nicht-tödlicher Herzinfarkt		0,177	0,425	0,601	0,188	0,220
Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall		0,077	0,394	0,833	0,338	0,722
Tödlicher Schlaganfall		0,022^h	0,539	0,071	0,722	0,092
Nicht-tödlicher Schlaganfall		0,266	0,222	0,585	0,176	0,936
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,556	0,968	0,449	0,572	0,677
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)		0,237	0,599	0,385	0,503	0,591
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris		0,281	0,573	0,168	0,042^h	0,610
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^d		0,113	0,529	0,822	0,339	0,697
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{e,f}		0,726	0,089	0,721	0,089	0,160
Tod renaler Ursache		n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nierentransplantation/ Dialyse		0,967	0,037^h	0,832	0,909	0,103
Nierentransplantation/ Dialyse mind. 90 Tage		n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels		0,129	0,643	0,755	0,347	0,695
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^f		0,758	0,150	0,681	0,095	0,258
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1.73m ² ^f		0,689	0,178	0,543	0,328	0,349
Kombinierter renaler Endpunkt (eGFR) ^{f,g}		0,107	0,152	0,508	0,413	0,291
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% ^f		0,111	0,139	0,646	0,337	0,272
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 ml/min/1.73m ² ^f		0,105	0,148	0,545	0,092	0,221
Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie		0,521	0,002^h	0,499	0,207	n.c.

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
d: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
e: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels
f: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt
g: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache
h: p-Wert der Interaktion $< 0,05$
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MI: Myokardinfarkt; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-160: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 1)

Studie: Ertugliflozin 15 mg	VERTIS	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
			Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d			0,335	0,703	0,965	0,537	0,237
<p>a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten</p> <p>d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization</p>							

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

Tabelle 4-161: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 2)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 15 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Nein vs. Ja)	Ausgangswert HbA1c (%) (< 8.5 vs. ≥ 8.5)	Ausgangswert BMI (kg/m ²) (< 30 vs. ≥ 30)	Statine zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Ezetimib zu Studienbeginn	Aspirin/ Thrombozytenaggregationshemmer zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,919	0,445	0,810	0,636	0,522	0,240	0,588	0,221

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)

Tabelle 4-162: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg) (Teil 3)

Studie: VERTIS CV ^{a,c} Ertugliflozin 15 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Diuretikum zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Beta-Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Kalziumkanalblocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Mineralokortikoidrezeptor Antagonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	RAAS Blocker zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	DPP-4 Inhibitoren zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Sulfonylharnstoffe zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	GLP-1 Agonist zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)	Metaformin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d	0,302	0,989	0,691	0,946	0,767	0,770	0,169	0,484	0,132

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
 DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Glucagon-like Peptide-1); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); RAAS: Renin Angiotensin-Aldosterone System

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

Tabelle 4-163: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt MACE plus der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS Ertugliflozin 15 mg	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Schwarz vs. Afroamerikanisch vs. Mehrere Abstammungen vs. Andere)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE plus ^d	0,335	0,562	0,769	0,229	0,773	0,694	0,270

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 d: MACE plus: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-164: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für Endpunkte der Morbidität mit rekurrenten Ereignissen der Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: Ertugliflozin 15 mg	CV ^{a,c}	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
MACE ^d		0,328	0,816	0,280	0,610	0,618
Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,747	0,306	0,171	0,193	0,527
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		0,298	0,339	0,039^e	0,067	0,875

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
d: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
e: p-Wert der Interaktion < 0,05
CV: kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-165: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks und Veränderung des HbA1c-Wertes für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: Ertugliflozin 15 mg	CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
		Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Veränderung des Körpergewichts (kg) zu Woche 52 (cLDA)		0,001^c	0,377	< 0,001^c	0,114	0,959
Veränderung des systolischen Blutdrucks zu Woche 52 (cLDA)		0,002^c	0,003^c	< 0,001^c	0,420	0,798
Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52 (cLDA)		0,297	0,003^c	0,207	< 0,001^c	0,144

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
b: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); WHO: World Health Organization

Tabelle 4-166: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hypoglykämien für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	0,561	> 0,999	0,425	0,956	0,103
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie ≤70 mg/dL IR	0,036^c			< 0,001^c	
Nicht-Schwere Hypoglykämien (IR)	0,036^c	0,615	0,878	< 0,001^c	0,776
Schwere Hypoglykämien IR	0,036^c	0,551	0,615	< 0,001^c	0,283

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-167: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mikrovaskuläre Ereignisse für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Neuropathie IR	0,132	0,568	0,906	0,195	0,071
Retinopathie IR	0,275	0,389	0,206	0,199	0,324

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; WHO: World Health Organization

4.3.1.3.2.1.1.2 Unerwünschte Ereignisse

Hauptanalyse

Tabelle 4-168: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse	0,335	0,192	0,701	0,447	0,031^c

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,587	0,072	0,620	0,400	0,584
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,677	0,416	0,266	0,690	0,417
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse	0,903	0,108	0,419	0,070	0,079
Therapieabbruch wegen UE	0,240	0,315	0,469	0,455	0,178
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,419	0,225	0,737	0,271	0,014^c
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,571	0,224	0,998	0,636	0,793
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,560	0,971	0,224	0,894	0,879

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-169: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	0,892	0,597	0,022^d	0,157	0,674
Angina pectoris	0,511	0,296	0,556	0,627	0,913
Stauungsinsuffizienz	0,456	0,869	0,258	0,590	0,255
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,670	0,009^d	0,852	0,203	0,840
Augenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetische Retinopathie	0,211	0,035^d	0,150	0,233	0,893
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Verstopfung	0,687	0,561	0,410	0,427	0,284
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oedem peripher	0,912	0,829	0,081	0,971	0,141
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,204	0,649	0,311	0,027^d	0,525
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,491	0,146	0,475	0,977	0,179
Harnwegsinfektion	0,212	0,990	0,428	0,286	0,981
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Verletzung der Gliedmassen	0,158	0,700	0,810	0,803	0,560
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Glukose im Blut erhöht	0,077	0,782	0,564	0,413	0,689
Glykolisiertes Haemoglobin erhöht	0,181	0,144	0,332	0,458	0,396
Gewicht erniedrigt	0,503	0,498	0,976	0,442	0,344

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,916	0,182	0,204	0,078	0,122
Diabetes mellitus	0,659	0,413	0,099	0,123	0,653
Hyperglykaemie	0,580	0,753	0,952	0,744	0,109
Hyperurikaemie	0,735	0,507	0,130	0,216	0,979
Hypomagnesaemie	0,825	0,586	0,030^d	0,363	0,822
Diabetes mellitus Typ 2	0,026^d	0,452	0,414	0,028^d	0,243
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,854	0,479	0,586	0,480	0,641
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schwindelgefühl	0,911	0,002^d	0,268	0,248	0,620
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pollakisurie	0,247	0,155	0,469	0,821	0,883
Polyurie	0,557	0,309	0,591	0,857	0,972
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,026^d	0,285	0,701	0,473	0,450
Balanoposthitis	n.a.	0,957	0,151	0,555	0,575
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,222	0,416	0,750	0,331	0,375
Hautulkus	0,748	0,554	0,052	0,559	0,792
Gefäßerkrankungen	0,580	0,583	0,442	0,352	0,077
Hypertonie	0,577	0,004^d	0,240	0,791	0,057

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
d: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-170: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	0,213	0,897	0,389	0,014^c	0,062
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,680	0,178	0,050 ^d	0,534	0,382

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
d: p-Wert der Interaktion < 0,05

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
d: Ungerundeter p-Wert der Interaktion > 0,05					
e: p-Wert der Interaktion < 0,05					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-171: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,110	0,880	0,860	0,880	0,649
Gefäßerkrankungen	0,877	0,276	0,309	0,938	0,617
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-172: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Angina pectoris	0,708	0,594	0,441	0,456	0,661
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,854	0,043^e	0,947	0,571	0,804
Augenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetische Retinopathie	0,119	0,055	0,255	0,362	0,884
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oedem peripher	0,876	0,973	0,085	0,995	0,109

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,216	0,840	0,506	0,040^c	0,704
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,491	0,146	0,475	0,977	0,179
Atemwegsinfektion	0,468	0,413	0,862	0,093	0,699
Harnwegsinfektion	0,173	0,918	0,324	0,352	0,819
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Glukose im Blut erhöht	0,085	0,723	0,688	0,457	0,616
Gewicht erniedrigt	0,577	0,407	0,939	0,445	0,363
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,999	0,267	0,175	0,050^{d, e}	0,095
Diabetes mellitus	0,813	0,492	0,107	0,094	0,731
Hyperglykämie	0,373	0,586	0,854	0,728	0,083
Hyperurikämie	0,735	0,507	0,130	0,216	0,979
Hypomagnesiämie	0,825	0,586	0,030^e	0,363	0,822
Diabetes mellitus Typ 2	0,012^e	0,462	0,426	0,020^c	0,248
Erkrankungen des Nervensystems	0,228	0,744	0,370	0,544	0,969
Schwindelgefühl	0,874	0,003^c	0,128	0,267	0,727
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pollakisurie	0,234	0,183	0,529	0,806	0,830
Polyurie	0,545	0,289	0,615	0,832	0,992
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,027^e	0,172	0,762	0,580	0,428
Balanoposthitis	n.a.	0,933	0,158	0,547	0,557
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,206	0,380	0,679	0,259	0,262
Hautulkus	0,783	0,453	0,054	0,614	0,569

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
d: Ungerundeter p-Wert der Interaktion < 0,05
e: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-173: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,140	0,908	0,696	0,429	0,764
Amputation IR	0,863	0,482	0,782	0,575	0,200
Fourmier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,531	0,989	0,800	0,077	0,884
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,579	0,899	0,068	0,979
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	0,542	0,088	0,406	0,403
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,273	0,428	0,695	0,086	0,114

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Hypovolämie (CMQ) IR	0,940	0,453	0,767	0,667	0,407
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0,103	0,407	0,198	n.c.	0,543
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0,604	0,441	0,737	0,170	0,087
Periphere Revaskularisation IR	0,369	0,416	0,103	0,703	0,135
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0,683	0,565	0,899	0,452	0,216
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,101	0,331	0,608	0,529	0,751
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,030^c	0,722	0,202	0,351	0,670

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

c: p-Wert der Interaktion < 0,05

AEOI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-174: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse	0,234	0,142	0,193	0,528	0,023^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,960	0,013^c	0,989	0,989	0,421
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,619	0,176	0,370	0,692	0,339
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse	0,680	0,084	0,106	0,128	0,073
Therapieabbruch wegen UE	0,129	0,223	0,669	0,670	0,118
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,187	0,134	0,235	0,266	0,005^c
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,925	0,045^c	0,624	0,897	0,912
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,536	0,532	0,314	0,444	0,986

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-175: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Angina pectoris	0,801	0,253	0,852	0,442	0,756
Stauungsinsuffizienz	0,269	0,907	0,150	0,685	0,290
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,894	0,011^d	0,471	0,062	0,753
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Mundtrockenheit	0,069	0,730	0,475	0,708	0,334
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oedem peripher	0,990	0,482	0,224	0,435	0,487
Erkrankungen des Immunsystems	0,172	0,937	0,679	0,483	0,754
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,795	0,203	0,696	0,811	0,676
Grippe	0,257	0,862	0,474	0,261	0,645

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Atemwegsinfektion	0,662	0,311	0,955	0,518	0,968
Harnwegsinfektion	0,272	0,951	0,828	0,303	0,682
Virusinfektion	0,072	0,113	0,959	0,053	0,466
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Glukose im Blut erhöht	0,096	0,632	0,681	0,196	0,956
Glykolisiertes Haemoglobin erhöht	0,159	0,466	0,608	0,278	0,391
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetes mellitus	0,937	0,732	0,219	0,131	0,203
Hyperglykämie	0,786	0,771	0,285	0,552	0,331
Hyperurikämie	0,645	0,662	0,184	0,770	0,920
Hypomagnesiämie	0,745	0,375	0,355	0,436	0,961
Diabetes mellitus Typ 2	0,197	0,700	0,188	0,109	0,079
Erkrankungen des Nervensystems	0,693	0,531	0,965	0,382	0,650
Schwindelgefühl	0,990	0,023^d	0,168	0,222	0,954
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Chronische Nierenerkrankung	0,773	0,263	0,150	0,886	0,359
Pollakisurie	0,133	0,148	0,309	0,339	0,840
Polyurie	0,313	0,305	0,189	0,939	0,984
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,037^d	0,275	0,614	0,343	0,515
Balanoposthitis	n.a.	0,909	0,295	0,519	0,907
Gefäßerkrankungen	0,965	0,868	0,868	0,382	0,540
Hypertonie	0,671	0,021^d	0,963	0,762	0,134

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-176: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Herzkrankungen	0,158	0,414	0,357	0,101	0,087
Stauungsinsuffizienz	0,681	0,957	0,796	0,206	0,028^d

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
d: p-Wert der Interaktion < 0,05					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-177: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	0,348	0,508	0,715	0,391	0,036^d
Stauungsinsuffizienz	0,330	0,752	0,903	0,296	0,070
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,086	0,300	0,657	0,727	0,223
Gefäßerkrankungen	0,952	0,674	0,712	0,747	0,045^d
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
d: p-Wert der Interaktion < 0,05					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-178: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Angina pectoris	0,783	0,349	0,661	0,581	0,793
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,949	0,046^d	0,558	0,242	0,720
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Mundtrockenheit	0,069	0,730	0,475	0,708	0,334

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Asthenie	0,043^d	0,813	0,153	0,417	0,263
Oedem peripher	0,863	0,591	0,188	0,457	0,435
Erkrankungen des Immunsystems	0,148	0,876	0,647	0,623	0,733
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,795	0,203	0,696	0,811	0,676
Grippe	0,332	0,840	0,415	0,229	0,549
Atemwegsinfektion	0,647	0,313	0,766	0,490	0,764
Harnwegsinfektion	0,211	0,815	0,634	0,359	0,550
Virusinfektion	0,061	0,190	0,979	0,024^d	0,698
Untersuchungen	0,366	0,192	0,096	0,240	0,920
Glukose im Blut erhöht	0,111	0,545	0,899	0,242	0,929
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetes mellitus	0,688	0,595	0,232	0,082	0,278
Diabetes mellitus ungenuegend eingestellt	0,527	0,797	0,402	0,182	0,620
Hyperglykaemie	0,897	0,920	0,562	0,549	0,250
Hyperurikaemie	0,645	0,662	0,184	0,770	0,920
Hypomagnesaemie	0,745	0,375	0,355	0,436	0,961
Diabetes mellitus Typ 2	0,133	0,655	0,218	0,071	0,094
Erkrankungen des Nervensystems	0,434	0,812	0,538	0,240	0,629
Schwindelgefuehl	0,759	0,023^d	0,075	0,192	0,872
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pollakisurie	0,133	0,148	0,309	0,339	0,840
Polyurie	0,295	0,270	0,207	0,915	0,916
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,042^d	0,237	0,720	0,487	0,387
Balanoposthitis	n.a.	0,860	0,320	0,511	0,871

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)
d: p-Wert der Interaktion $< 0,05$
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-179: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,398	0,797	0,546	0,380	0,675
Amputation IR	0,558	0,308	0,567	0,702	0,138
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Fraktur (adjudiziert) IR	0,698	0,597	0,840	0,169	0,934
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,408	0,915	0,035^c	0,681
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	0,682	0,124	0,456	0,810
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	0,703	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,856	0,231	0,166	0,587	0,191
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0,943	0,320	0,602	0,238	0,049^c
Periphere Revaskularisation IR	0,397	0,263	0,885	0,195	0,102
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0,468	0,145	0,816	0,633	0,566
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,122	0,472	0,774	0,506	0,838
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,041^c	0,795	0,097	0,598	0,823

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-180: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,273	0,977	0,533	0,970	0,447
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,082	0,739	0,644	0,381	0,895
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,708	0,726	0,618	0,431	0,398
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0,784	n.c.	0,704	0,431	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,123	0,569	0,686	0,590	0,929
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,122	0,905	0,032^c	0,391	0,231

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-181: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Nicht-Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,839	0,859	0,649	0,273	0,843
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,056	0,715	0,945	0,179	0,663
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,366	0,978	0,041^c	0,625
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	0,720	0,137	0,453	0,779
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,817	0,214	0,144	0,388	0,149
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0,334	0,199	0,943	n.c.	0,760
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,072	0,421	0,613	0,346	0,756
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,045^c	0,416	0,975	0,927	0,707
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
c: p-Wert der Interaktion < 0,05					
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-182: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,530	0,681	0,882	0,911	0,946
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,153	0,850	0,535	0,629	0,557
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,861	0,837	0,992	0,615	0,910
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,102	0,661	0,385	0,699	0,482
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,267	0,858	0,072	0,505	0,390

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-183: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse	0,606	0,423	0,583	0,519	0,152
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,380	0,542	0,397	0,078	0,880
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,226	0,958	0,304	0,073	0,653
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse	0,866	0,285	0,878	0,129	0,216
Therapieabbruch wegen UE	0,593	0,602	0,401	0,242	0,439
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,893	0,540	0,591	0,462	0,143
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,287	0,943	0,622	0,309	0,580
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	0,103	0,488	0,274	0,259	0,810
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-184: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Herzerkrankungen	0,780	0,283	0,111	0,066	0,790

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥ 90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,513	0,022^d	0,720	0,654	0,965
Augenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetische Retinopathie	0,351	0,163	0,343	0,301	0,804
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Verstopfung	0,438	0,403	0,398	0,240	0,206
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oedem peripher	0,875	0,592	0,080	0,358	0,048^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Zellulitis	0,674	0,126	0,721	0,556	0,931
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,349	0,147	0,365	0,977	0,049^d
Harnwegsinfektion	0,275	0,970	0,242	0,479	0,660
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Glukose im Blut erhöht	0,253	0,939	0,570	0,734	0,415
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,245	0,279	0,122	0,249	0,438
Gewicht erniedrigt	0,538	0,688	0,953	0,421	0,386
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,575	0,109	0,396	0,162	0,525
Diabetes mellitus	0,392	0,072	0,120	0,389	0,524
Hyperglykämie	0,223	0,398	0,333	0,040^d	0,093
Hypomagnesiämie	0,978	0,976	0,018^d	0,394	0,700
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Muskelspasmen	0,288	0,934	0,740	0,894	0,706
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,662	0,576	0,757	0,627	0,327
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schwindelgefühl	0,855	0,001^d	0,546	0,429	0,347
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nephrolithiasis	0,610	0,123	0,486	0,890	0,858
Pollakisurie	0,475	0,225	0,703	0,885	0,951
Polyurie	0,932	0,374	0,769	0,753	0,918
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,044^d	0,398	0,854	0,751	0,479
Balanoposthitis	n.a.	0,992	0,086	0,538	0,339
Vulvovaginaler Pruritus	n.a.	0,785	0,385	0,424	0,966
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,472	0,007^d	0,282	0,316	0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,191	0,303	0,763	0,196	0,433
Hautulkus	0,673	0,583	0,185	0,596	0,878

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)
d: p-Wert der Interaktion $< 0,05$
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-185: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,309	0,331	0,087	0,384	0,270
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,671	0,571	0,551	0,987	0,416

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-186: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,742	0,375	0,732	0,965	0,749
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,232	0,478	0,902	0,692	0,694
Gefäßerkrankungen	0,750	0,157	0,179	0,396	0,236

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-187: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Anaemie	0,826	0,868	0,281	0,447	0,925
Herzerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Angina pectoris	0,725	0,981	0,393	0,431	0,634
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	0,672	0,080	0,660	0,902	0,929
Augenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diabetische Retinopathie	0,225	0,203	0,590	0,426	0,913
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oedem peripher	0,978	0,421	0,117	0,338	0,034^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,508	0,988	0,607	0,062	0,536
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane	0,349	0,147	0,365	0,977	0,049^d
Harnwegsinfektion	0,251	0,960	0,209	0,541	0,854
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Glukose im Blut erhöht	0,253	0,939	0,570	0,734	0,415
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,171	0,260	0,071	0,245	0,417
Gewicht erniedrigt	0,631	0,597	0,876	0,444	0,373
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,602	0,141	0,342	0,103	0,418
Diabetes mellitus	0,414	0,081	0,130	0,398	0,559
Hyperglykämie	0,096	0,290	0,362	0,027^d	0,085
Hypomagnesiämie	0,978	0,976	0,018^d	0,394	0,700
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Muskelspasmen	0,314	0,663	0,403	0,993	0,601
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schwindelgefühl	0,986	0,001^d	0,340	0,551	0,431
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pollakisurie	0,465	0,297	0,842	0,867	0,857
Polyurie	0,932	0,374	0,769	0,753	0,918
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,042^d	0,194	0,850	0,734	0,575
Balanoposthitis	n.a.	0,992	0,086	0,538	0,339
Vulvovaginaler Pruritus	n.a.	0,785	0,385	0,424	0,966
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,594	0,073	0,665	0,427	0,398
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,134	0,276	0,677	0,149	0,304
Hautulkus	0,723	0,457	0,110	0,561	0,885
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
d: p-Wert der Interaktion < 0,05					
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC:					

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-188: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AEOSI gesamt für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,097	0,958	0,942	0,710	0,366
Amputation IR	0,826	0,822	0,256	0,150	0,438
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,480	0,613	0,514	0,166	0,861
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,813	0,789	0,237	0,687
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	0,464	0,090	0,395	0,196
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	0,711	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,756	0,903	0,395	0,575	0,878
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0,219	n.c.	n.c.	0,189	n.c.
Periphere Revaskularisation IR	0,490	0,750	0,011^c	0,667	0,333
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0,982	0,776	0,995	n.c.	0,197
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,185	0,326	0,539	0,662	0,443
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,069	0,289	0,751	0,335	0,604
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet					
c: p-Wert der Interaktion < 0,05					
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization					

Tabelle 4-189: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,408	0,750	0,748	0,840	0,885
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,505	0,611	0,215	0,303	0,515
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,593	0,382	0,027^c	0,152	0,795
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,351	0,359	0,342	0,795	0,553
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,087	0,425	0,396	0,223	0,366

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-190: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Nicht-Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,402	0,570	0,557	0,678	0,542
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,169	0,474	0,612	0,068	0,609
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	0,813	0,789	0,237	0,687
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	0,464	0,090	0,395	0,196
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,874	0,727	0,832	0,933	0,774
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0,779	0,431	0,195	n.c.	0,521
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,150	0,394	0,484	0,497	0,682
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,083	0,211	0,649	0,738	0,322

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-191: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere AEOSI für die Studie VERTIS CV (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (ml/min/1,73 m ²) (<60 vs 60 bis <90 vs ≥90)	Insulin zu Studienbeginn (Nein vs. Ja)
Kategorie:					
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	0,157	0,339	0,271	0,824	0,248
Fournier Gangrän (PT) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Fraktur (adjudiziert) IR	0,639	0,989	0,595	0,918	0,992
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypovolämie (CMQ) IR	0,553	0,568	0,023^c	0,266	0,764
Ketoazidose (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pankreatitis (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	0,674	0,348	0,554	0,651	0,509
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0,383	0,572	0,810	0,130	0,922

a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patienten mit Ereignissen in beiden Studienarmen werden ausgeschlossen. Wenn die Kovariate weniger als 2 Kategorien hat, die mindestens 1 Patient mit Ereignis haben, wird der p-Wert "n.a." berichtet
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

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.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen, strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris ^f	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	Mediane Ereigniszeh ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeh ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	1.199	24 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	608	22 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,31; 0,99]	0,046	0,028
60 bis <90	2.929	76 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1.461	39 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,66; 1,42]	0,858	
≥ 90	1.370	22 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	678	27 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Tabelle 4-192) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,31; 0,99]; $p = 0,046$) und (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,23; 0,70]; $p = 0,001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,66; 1,42]; $p = 0,858$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Alter (Jahre)									
< 65	1.493	153 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	705	141 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,38; 0,59]	< 0,001	< 0,001
≥ 65	1.454	205 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	697	104 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,75; 1,20]	0,661	

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie (Tabelle 4-193) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,38; 0,59]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,75; 1,20]; $p = 0,661$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^d	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	1.199	141 (11,8)	171	608	92 (15,1)	134	0,65 [0,52; 0,82]	< 0,001	0,008
60 bis <90	2.929	222 (7,6)	276	1.461	126 (8,6)	158	0,86 [0,71; 1,05]	0,145	
≥ 90	1.370	81 (5,9)	92	678	32 (4,7)	35	1,32 [0,89; 1,94]	0,168	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten (Tabelle 4-194).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,52; 0,82]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,71; 1,05]; $p = 0,145$) und Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,32 [0,89; 1,94]; $p = 0,168$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^d	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	1.199	45 (3,8)	60	608	44 (7,2)	70	0,43 [0,31; 0,62]	< 0,001	0,002
60 bis <90	2.929	76 (2,6)	115	1.461	47 (3,2)	65	0,87 [0,64; 1,18]	0,372	
≥ 90	1.370	19 (1,4)	25	678	7 (1,0)	9	1,37 [0,64; 2,94]	0,412	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten (Tabelle 4-195).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,31; 0,62]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,64; 1,18]; $p = 0,372$) und Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,64; 2,94]; $p = 0,412$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Körpergewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Geschlecht									
Weiblich									
Ertugliflozin gepoolt	1.633	1.630	83,30 (16,308)	81,01 (15,927)	-2,38 (0,100)	-2,10	< 0,001	-0,13	0,002
Placebo	844	844	84,03 (16,556)	83,38 (16,511)	-0,28 (0,138)	[-2,43; -1,77]		[-0,15; -0,11]	
Männlich									
Ertugliflozin gepoolt	3.866	3.862	95,30 (18,241)	92,41 (17,744)	-2,76 (0,066)	-2,33	< 0,001	-0,13	
Placebo	1.903	1.901	95,37 (17,923)	94,57 (17,810)	-0,43 (0,094)	[-2,56; -2,11]		[-0,14; -0,12]	
Region									
WHO-Stratum A									
Ertugliflozin gepoolt	1.791	1.789	97,05 (20,039)	94,31 (19,474)	-3,12 (0,115)	-2,71	< 0,001	-0,14	< 0,001
Placebo	890	890	97,58 (19,432)	96,71 (19,469)	-0,41 (0,162)	[-3,09; -2,32]		[-0,16; -0,12]	
Rest der Welt									
Ertugliflozin gepoolt	3.708	3.703	89,17 (17,159)	86,92 (16,890)	-2,44 (0,061)	-2,07	< 0,001	-0,12	
Placebo	1.857	1.855	89,16 (17,041)	88,83 (17,087)	-0,37 (0,086)	[-2,27; -1,86]		[-0,13; -0,11]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60									
Ertugliflozin gepoolt	1.199	1.198	91,57 (18,615)	88,86 (17,981)	-2,43 (0,125)	-2,16	< 0,001	-0,11	0,043
Placebo	608	607	92,42 (18,924)	91,30 (19,134)	-0,27 (0,174)	[-2,58; -1,74]		[-0,14; -0,09]	
60 bis <90									
Ertugliflozin gepoolt	2.929	2.926	91,63 (18,333)	88,95 (17,740)	-2,77 (0,073)	-2,39	< 0,001	-0,13	

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

Studie: VERTIS Körpergewicht	CV (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e	
							Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]		
Placebo		1.461	1.460	91,47 (17,797)	90,97 (17,651)	-0,38 (0,105)	[-2,64; -2,14]			[-0,15; -0,12]	
≥ 90 Ertugliflozin gepoolt		1.370	1.368	92,10 (18,833)	89,49 (18,540)	-2,59 (0,109)	-2,09	< 0,001		-0,11	
Placebo		678	678	92,30 (18,707)	91,30 (18,403)	-0,50 (0,153)	[-2,46; -1,72]			[-0,13; -0,09]	

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten (Tabelle 4-196).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,002 ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: - 0,13 % [-0,15; -0,11]). In der Subgruppe Geschlecht (Männlich) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,13 % [-0,14; -0,12]).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p < 0,001 ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: - 0,14 % [-0,16; -0,12]). In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,12 % [-0,13; -0,11]).

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,043$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,11 % [-0,14; -0,09]). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,13 % [-0,15; -0,12]). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,11 % [-0,13; -0,09]).

Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e	
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]		
Geschlecht									
Weiblich									
Ertugliflozin gepoolt	1.633	1.630	133,68 (13,963)	131,83 (14,214)	-1,54 (0,364)	-2,44	< 0,001	-0,17	0,036
Placebo	844	844	132,98 (14,014)	133,70 (13,670)	0,90 (0,485)	[-3,55; -1,32]		[-0,25; -0,09]	
Männlich									
Ertugliflozin gepoolt	3.866	3.863	133,38 (13,624)	130,91 (13,961)	-2,36 (0,227)	-3,04	< 0,001	-0,21	
Placebo	1.903	1.901	133,15 (13,918)	133,77 (14,414)	0,68 (0,314)	[-3,76; -2,31]		[-0,26; -0,16]	
Alter (Jahre)									
< 65									
Ertugliflozin gepoolt	2.719	2.718	132,49 (13,335)	130,63 (13,640)	-1,69 (0,261)	-2,28	< 0,001	-0,17	0,014
Placebo	1.376	1.375	131,79 (13,774)	132,47 (13,385)	0,60 (0,356)	[-3,10; -1,47]		[-0,23; -0,11]	
≥ 65									
Ertugliflozin gepoolt	2.780	2.775	134,44	131,76	-2,56	-3,49	< 0,001	-0,24	

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

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^f
						Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Placebo	1.371	1.370	(14,033) 134,41 (13,998)	(14,431) 135,10 (14,871)	(0,285) 0,93 (0,391)	[-4,39; -2,59]		[-0,30; -0,18]	
Region									
WHO-Stratum A									
Ertugliflozin gepoolt	1.791	1.789	132,31 (15,108)	128,87 (15,749)	-3,04 (0,399)	-3,82	< 0,001	-0,24	0,001
Placebo	890	890	132,05 (15,722)	132,54 (16,364)	0,78 (0,548)	[-5,09; -2,55]		[-0,32; -0,16]	
Rest der Welt									
Ertugliflozin gepoolt	3.708	3.704	134,03 (12,970)	132,13 (13,163)	-1,74 (0,216)	-2,43	< 0,001	-0,18	
Placebo	1.857	1.855	133,60 (12,986)	134,25 (13,161)	0,69 (0,295)	[-3,10; -1,76]		[-0,23; -0,13]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60									
Ertugliflozin gepoolt	1.199	1.198	134,14 (14,776)	132,77 (15,301)	-0,90 (0,459)	-2,00	0,006	-0,13	0,012
Placebo	608	607	132,61 (15,194)	133,99 (15,213)	1,10 (0,620)	[-3,44; -0,56]		[-0,22; -0,04]	
60 bis <90									
Ertugliflozin gepoolt	2.929	2.926	133,28 (13,656)	130,82 (13,932)	-2,46 (0,260)	-2,87	< 0,001	-0,20	
Placebo	1.461	1.460	133,56 (13,529)	133,68 (13,973)	0,41 (0,359)	[-3,69; -2,05]		[-0,26; -0,15]	
≥ 90									
Ertugliflozin gepoolt	1.370	1.369	133,29 (12,884)	130,65 (13,083)	-2,40 (0,362)	-3,49	< 0,001	-0,26	
Placebo	678	678	132,54 (13,641)	133,70 (13,755)	1,09 (0,489)	[-4,61; -2,37]		[-0,34; -0,18]	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt									

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

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization								

Für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten (Tabelle 4-197).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,036 ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: - 0,17 % [-0,25; -0,09]). In der Subgruppe Geschlecht (Männlich) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,21 % [-0,26; -0,16]).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,014 ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,17 % [-0,23; -0,11]). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,24 % [-0,30; -0,18]).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,001 ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: - 0,24 % [-0,32; -0,16]). In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,18 % [-0,23; -0,13]).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,012 ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,13 % [-0,22; -0,04]). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter

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

Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,20 % [-0,26; -0,15]). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,26 % [-0,34; -0,18]).

Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV HbA1c-Wert (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^d
						Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Alter (Jahre)									
< 65									
Ertugliflozin gepoolt	2.719	2.718	8,35 (0,998)	7,58 (1,048)	-0,75 (0,021)	-0,57	< 0,001	-0,50	< 0,001
Placebo	1.376	1.375	8,33 (0,988)	8,15 (1,297)	-0,17 (0,029)	[-0,64; -0,50]		[-0,56; -0,44]	
≥ 65									
Ertugliflozin gepoolt	2.780	2.775	8,15 (0,914)	7,51 (0,957)	-0,61 (0,019)	-0,41	< 0,001	-0,40	
Placebo	1.371	1.370	8,10 (0,885)	7,88 (1,079)	-0,21 (0,026)	[-0,47; -0,35]		[-0,47; -0,34]	
Region									
WHO-Stratum A									
Ertugliflozin gepoolt	1.791	1.789	8,20 (0,909)	7,56 (0,999)	-0,61 (0,026)	-0,42	< 0,001	-0,38	0,001
Placebo	890	890	8,13 (0,896)	7,91 (1,209)	-0,19 (0,037)	[-0,50; -0,33]		[-0,46; -0,30]	
Rest der Welt									
Ertugliflozin gepoolt	3.708	3.704	8,27 (0,985)	7,54 (1,008)	-0,71 (0,017)	-0,52	< 0,001	-0,49	
Placebo	1.857	1.855	8,25 (0,965)	8,06 (1,198)	-0,19 (0,024)	[-0,58; -0,47]		[-0,54; -0,44]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60									
Ertugliflozin gepoolt	1.199	1.198	8,22	7,67	-0,54	-0,30	< 0,001	-0,29	< 0,001

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

Studie: VERTIS HbA1c-Wert	CV (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
							Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Placebo		608	607	(0,924) 8,23 (0,885)	(1,010) 7,96 (1,072)	(0,030) -0,23 (0,041)	[-0,40; -0,21]			
60 bis <90 Ertugliflozin gepoolt		2.929	2.926	8,24 (0,962)	7,54 (0,999)	-0,67 (0,019)	-0,52	< 0,001	-0,48	
Placebo		1.461	1.460	8,15 (0,937)	8,01 (1,229)	-0,15 (0,027)	[-0,58; -0,46]			
≥ 90 Ertugliflozin gepoolt		1.370	1.369	8,29 (0,991)	7,46 (1,006)	-0,82 (0,030)	-0,60	< 0,001	-0,55	
Placebo		678	678	8,34 (1,000)	8,09 (1,250)	-0,22 (0,040)	[-0,69; -0,51]			

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten (Tabelle 4-198).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,50 % [-0,56; -0,44]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,40 % [-0,47; -0,34]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,38 % [-0,46; -0,30]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,49 % [-0,54; -0,44]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) (SMD [95 %-KI]: -0,29 % [-0,38; -0,20]). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,48 % [-0,54; -0,42]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (SMD [95 %-KI]: -0,55 % [-0,63; -0,46]) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Unerwünschte Ereignisse	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	2.943	2.393 (81,3)	1.400	1.164 (83,1)	0,98 [0,95; 1,01]	0,143	0,031
Ja	2.550	2.289 (89,8)	1.345	1.185 (88,1)	1,02 [1,00; 1,04]	0,113	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten (Tabelle 4-199).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,95; 1,01]; $p = 0,143$) und (Ja) (HR [95 %-KI]: 1,02 [1,00; 1,04]; $p = 0,113$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV UE krankheitsbezogene Ereignisse	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	2.943	2.339 (79,5)	1.400	1.143 (81,6)	0,97 [0,94; 1,00]	0,094	0,014
Ja	2.550	2.256 (88,5)	1.345	1.163 (86,5)	1,02 [1,00; 1,05]	0,070	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten (Tabelle 4-200).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,94; 1,00]; $p = 0,094$) und (Ja) (HR [95 %-KI]: 1,02 [1,00; 1,05]; $p = 0,070$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Unerwünschte Ereignisse ^a	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Herzerkrankungen							
Region							
WHO-Stratum A	1.789	395 (22,1)	890	246 (27,6)	0,80 [0,70; 0,92]	0,001	0,022
Rest der Welt	3.704	848 (22,9)	1.855	436 (23,5)	0,97 [0,88; 1,08]	0,611	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
Alter (Jahre)							
< 65	2.718	34 (1,3)	1.375	3 (0,2)	5,73 [1,76; 18,63]	< 0,001	0,009
≥ 65	2.775	28 (1,0)	1.370	13 (0,9)	1,06 [0,55; 2,05]	0,854	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	1.198	585 (48,8)	607	274 (45,1)	1,08 [0,97; 1,20]	0,138	0,027
60 bis <90	2.926	1.291 (44,1)	1.460	581 (39,8)	1,11 [1,03; 1,20]	0,006	
≥ 90	1.369	522 (38,1)	678	279 (41,2)	0,93 [0,83; 1,04]	0,188	
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Weiblich	1.630	110 (6,7)	844	20 (2,4)	2,85 [1,78; 4,55]	< 0,001	0,026
Männlich	3.863	337 (8,7)	1.901	105 (5,5)	1,58 [1,28; 1,95]	< 0,001	
<p>a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Tabelle 4-201) für den SOC „Herzerkrankungen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,022$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,70; 0,92]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,88; 1,08]; $p = 0,611$).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,73 [1,76; 18,63]; $p < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,55; 2,05]; $p = 0,854$).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,97; 1,20]; $p = 0,138$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,83; 1,04]; $p = 0,188$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,11 [1,03; 1,20]; $p = 0,006$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,78; 4,55]; $p < 0,001$) und der Subgruppe Geschlecht (Männlich) (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,28; 1,95]; $p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Tabelle 4-202: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Unerwünschte Ereignisse ^a	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Augenerkrankungen PT: Diabetische Retinopathie							
Alter (Jahre)							
< 65	2.718	41 (1,5)	1.375	41 (3,0)	0,51 [0,33; 0,78]	0,001	0,035
≥ 65	2.775	44 (1,6)	1.370	21 (1,5)	1,03 [0,62; 1,73]	0,898	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypomagnesaemie							
Region							
WHO-Stratum A	1.789	13 (0,7)	890	19 (2,1)	0,34 [0,17; 0,69]	0,002	0,030
Rest der Welt	3.704	6 (0,2)	1.855	30 (1,6)	0,10 [0,04; 0,24]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Diabetes mellitus Typ 2							
Geschlecht							
Weiblich	1.630	20 (1,2)	844	7 (0,8)	1,48 [0,63; 3,48]	0,367	0,026
Männlich	3.863	37 (1,0)	1.901	36 (1,9)	0,51 [0,32; 0,80]	0,003	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	1.198	21 (1,8)	607	6 (1,0)	1,77 [0,72; 4,37]	0,206	0,028
60 bis <90	2.926	25 (0,9)	1.460	28 (1,9)	0,45 [0,26; 0,76]	0,002	
≥ 90	1.369	11 (0,8)	678	9 (1,3)	0,61 [0,25; 1,45]	0,257	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl							
Alter (Jahre)							
< 65	2.718	115 (4,2)	1.375	22 (1,6)	2,64 [1,68; 4,15]	< 0,001	0,002
≥ 65	2.775	169 (6,1)	1.370	71 (5,2)	1,18 [0,90; 1,54]	0,239	
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie							
Alter (Jahre)							
< 65	2.718	165 (6,1)	1.375	78 (5,7)	1,07 [0,82; 1,39]	0,611	0,004
≥ 65	2.775	122 (4,4)	1.370	96 (7,0)	0,63 [0,48; 0,81]	< 0,001	

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
<p>a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Tabelle 4-202) für den PT „Diabetische Retinopathie“ (SOC „Augenerkrankungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,035 ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,33; 0,78]; p = 0,001) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,62; 1,73]; p = 0,898).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypomagnesiämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,030 ergibt sich in den Subgruppen Region (WHO Stratum A) (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,17; 0,69]; p = 0,002) und Subgruppe Region (Rest der Welt) (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,24]; p < 0,001) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (HR [95 %-KI]: 1,48 [0,63; 3,48]; $p = 0,367$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Geschlecht (Männlich) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,32; 0,80]; $p = 0,003$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Diabetes mellitus Typ 2“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 , 60 bis < 90 , und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,77 [0,72; 4,37]; $p = 0,206$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,25; 1,45]; $p = 0,257$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,26; 0,76]; $p = 0,002$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Schwindelgefühl“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,64 [1,68; 4,15]; $p < 0,001$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,90; 1,54]; $p = 0,239$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Hypertonie“ (SOC „Gefäßerkrankungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,82; 1,39]; $p = 0,611$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,81]; $p < 0,004$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^a							
SOC: Herzerkrankungen							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	1.198	179 (14,9)	607	129 (21,3)	0,70 [0,57; 0,86]	< 0,001	0,014
60 bis <90	2.926	417 (14,3)	1.460	208 (14,2)	1,00 [0,86; 1,17]	0,996	
≥ 90	1.369	150 (11,0)	678	97 (14,3)	0,77 [0,60; 0,97]	0,029	
<p>a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Tabelle 4-203) für die SOC „Herzerkrankungen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,86]; $p < 0,001$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,97]; $p = 0,029$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,86; 1,17]; $p = 0,996$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-204: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV AEOSI	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Kategorie: Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR							
Geschlecht							
Weiblich	1.630	20 (1,2)	844	5 (0,6)	2,07 [0,78; 5,50]	0,135	0,030
Männlich	3.863	38 (1,0)	1.901	29 (1,5)	0,64 [0,40; 1,04]	0,071	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt AEOSI gesamt (Tabelle 4-204) für die Venösen thromboembolischen Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich) (HR [95 %-KI]: 2,07 [0,78; 5,50]; $p = 0,135$) und Geschlecht (Männlich) (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,40; 1,04]; $p = 0,071$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV Endpunkt Hypoglykämien	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	2.943	340 (11,6)	1.400	201 (14,4)	0,80 [0,68; 0,95]	0,009	0,033
Ja	2.550	972 (38,1)	1.345	512 (38,1)	1,00 [0,92; 1,09]	0,975	
Schwere Hypoglykämien IR							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	1.198	40 (3,3)	607	13 (2,1)	1,56 [0,84; 2,89]	0,155	0,017
60 bis <90	2.926	31 (1,1)	1.460	26 (1,8)	0,59 [0,35; 1,00]	0,047	
≥ 90	1.369	8 (0,6)	678	10 (1,5)	0,40 [0,16; 1,00]	0,042	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Hypoglykämien (Tabelle 4-205) lässt sich für Bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker ≤ 56 mg/dL) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,68; 0,95]; $p = 0,009$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,92; 1,09]; $p = 0,975$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Für den Endpunkt Hypoglykämien lässt sich für Schwere Hypoglykämie eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,017 ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,56 [0,84; 2,89]; p = 0,155) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,35; 1,00]; p = 0,047) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,16; 1,00]; p = 0,042) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Tabelle 4-206: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin gepoolt)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt		Placebo		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Mikrovaskuläre Ereignisse							
Neuropathie IR							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	2.943	93 (3,2)	1.400	22 (1,6)	2,01 [1,27; 3,19]	0,002	0,005
Ja	2.550	103 (4,0)	1.345	59 (4,4)	0,92 [0,67; 1,26]	0,606	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt Mikrovaskuläre Ereignisse (Tabelle 4-206) lässt sich für Neuropathie IR eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,01 [1,27; 3,19]; $p = 0,002$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt). In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,67; 1,26]; $p = 0,606$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt ist festzuhalten, dass für den primären kombinierten Endpunkt MACE keine positiven Interaktionstests vorliegen und damit keine Effektmodifikation erkennbar ist. In den Endpunktkategorien Morbidität und Unerwünschte Ereignisse liegen vereinzelt positive Interaktionstests vor, die sich nicht für eine medizinische Interpretation eignen und die Konsequenzen der Durchführung von Signifikanztests für den Vergleich mehrerer Behandlungsgruppen darstellen. So sind die Interaktionen bei genauerer Betrachtung nur quantitativer Natur und bei der Interpretation eines differenziellen Effekts muss folglich die Größe des Effekts, Inferenzstatistik, mehrfache Studienarmvergleiche, Ungleichgewicht bei Kovariate, sowie die Anzahl der Patienten berücksichtigt werden. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Da sich keine entgegengesetzten Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen, können die gesamten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-207: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^f	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{cd}	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	626	69 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	608	92 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,52; 0,97]	0,031	0,039
60 bis <90	1.427	108 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1.461	126 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,67; 1,12]	0,282	
≥ 90	698	47 (6,7)	Nicht erreicht [5,4; -]	678	32 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,92; 2,26]	0,112	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Tabelle 4-207) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,039$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97]; $p = 0,031$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,67; 1,12]; $p = 0,282$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,92; 2,26]; $p = 0,112$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-208: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^f	Patienten mit Ereignis N ^a	Mediane Ereignisse ^b in Jahren [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^a	Mediane Ereignisse ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}		
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	626	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	608	45 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,26; 0,75]	0,002	0,020
60 bis <90	1.427	37 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1.461	47 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,52; 1,23]	0,310	
≥ 90	698	13 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	678	7 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,72; 4,55]	0,204	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Tabelle 4-208) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,75]; $p = 0,002$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,52; 1,23]; $p = 0,310$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,82 [0,72; 4,55]; $p = 0,204$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-209: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ^f	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Alter (Jahre)									
< 65	727	75 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	705	141 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,36; 0,62]	< 0,001	< 0,001
≥ 65	721	109 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	697	104 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,77; 1,33]	0,921	
Region									
WHO-Stratum A	432	89 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	401	89 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,66; 1,19]	0,436	0,032
Rest der Welt	1.016	95 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1.001	156 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,45; 0,75]	< 0,001	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Tabelle 4-209) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,36; 0,62]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,77; 1,33]; $p = 0,921$) zwischen den Studienarmen.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,66; 1,19]; $p = 0,436$) in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,45; 0,75]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-210: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^d	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	626	69 (11,0)	87	608	92 (15,1)	134	0,63 [0,48; 0,83]	0,001	0,002
60 bis <90	1.427	108 (7,6)	138	1.461	126 (8,6)	158	0,89 [0,71; 1,12]	0,321	
≥ 90	698	47 (6,7)	55	678	32 (4,7)	35	1,53 [1,00; 2,35]	0,050	
Insulin zu Studienbeginn									
Nein	1.447	96 (6,6)	125	1.402	93 (6,6)	115	1,05 [0,81; 1,36]	0,700	0,045
Ja	1.305	128 (9,8)	155	1.345	157 (11,7)	212	0,75 [0,61; 0,93]	0,007	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte c: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Tabelle 4-210) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) und der Insulintherapie zu Studienbeginn beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,83]; $p = 0,001$) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,53 [1,00; 2,35]; $p = 0,050$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,71; 1,12]; $p = 0,321$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,61; 0,93]; $p = 0,007$) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,81; 1,36]; $p = 0,700$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-211: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^d	Ertugliflozin 5 mg			Placebo			Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	626	21 (3,4)	32	608	44 (7,2)	70	0,44 [0,29; 0,67]	< 0,001	0,002
60 bis <90	1.427	38 (2,7)	58	1.461	47 (3,2)	65	0,91 [0,63; 1,29]	0,584	
≥ 90	698	13 (1,9)	18	678	7 (1,0)	9	1,96 [0,88; 4,37]	0,101	
Insulin zu Studienbeginn									
Nein	1.447	27 (1,9)	46	1.402	26 (1,9)	40	1,11 [0,73; 1,71]	0,618	0,026
Ja	1.305	45 (3,4)	62	1.345	72 (5,4)	104	0,61 [0,44; 0,84]	0,002	

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
c: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
d: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Tabelle 4-211) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) und der Insulintherapie zu Studienbeginn beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,002 ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,29; 0,67]; p < 0,001) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,63; 1,29]; p = 0,584) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (HR [95 %-KI]: 1,96 [0,88; 4,37]; p = 0,101) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; p = 0,002) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,73; 1,71]; p = 0,618) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-212: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Körpergewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Region									
WHO-Stratum A Ertugliflozin 5 mg	896	894	96,90 (19,866)	94,39 (19,649)	-2,77 (0,160)	-2,34	< 0,001	-0,12	0,008
Placebo	890	890	97,58 (19,432)	96,71 (19,469)	-0,42 (0,160)	[-2,79; -1,90]		[-0,14; -0,10]	
Rest der Welt									

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

Studie: VERTIS Körpergewicht	CV (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
							Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Ertugliflozin 5 mg		1.856	1.852	89,48 (17,142)	87,35 (17,067)	-2,33 (0,085)	-1,95	< 0,001	-0,11	
Placebo		1.857	1.855	89,16 (17,041)	88,83 (17,087)	-0,37 (0,085)	[-2,19; -1,72]		[-0,13; -0,10]	

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
 b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
 c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-212) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) (SMD [95 %-KI]: -0,12 % [-0,14; -0,10]) und Region (Rest der Welt) (SMD [95 %-KI]: -0,11 % [-0,13; -0,10]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-213: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60									
Ertugliflozin 5 mg	626	625	134,47 (15,093)	133,60 (15,507)	-0,14 (0,625)	-1,28	0,128	-	0,006
Placebo	608	607	132,61 (15,194)	133,99 (15,213)	1,13 (0,633)	[-2,92; 0,37]		-	
60 bis <90									
Ertugliflozin 5 mg	1.427	1.424	133,22 (13,559)	130,68 (13,990)	-2,49 (0,366)	-2,90	< 0,001	-0,20	[-0,27; -0,14]
Placebo	1.461	1.460	133,56 (13,529)	133,68 (13,973)	0,40 (0,367)	[-3,85; -1,94]			
≥ 90									
Ertugliflozin 5 mg	698	697	133,97 (12,473)	131,52 (13,066)	-2,01 (0,501)	-3,00	< 0,001	-0,22	[-0,32; -0,13]
Placebo	678	678	132,54 (13,641)	133,70 (13,755)	0,99 (0,503)	[-4,30; -1,69]			
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-213) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) kein signifikanter Unterschied (SMD [95 %-KI]: n.a. % [n.a.; n.a.]) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (SMD [95 %-KI]: -0,20 % [-0,27; -0,14]) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD [95 %-KI]: -0,22 % [-0,32; -0,13]) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Tabelle 4-214: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS HbA1c-Wert	CV (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
							Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Alter (Jahre)										
< 65										
Ertugliflozin 5 mg		1.348	1.347	8,37 (1,007)	7,58 (1,020)	-0,77 (0,030)	-0,59	< 0,001	-0,50	< 0,001
Placebo		1.376	1.375	8,33 (0,988)	8,15 (1,297)	-0,18 (0,030)	[-0,67; -0,51]		[-0,57; -0,43]	
≥ 65										
Ertugliflozin 5 mg		1.404	1.399	8,16 (0,920)	7,50 (0,942)	-0,62 (0,027)	-0,41	< 0,001	-0,40	
Placebo		1.371	1.370	8,10 (0,885)	7,88 (1,079)	-0,20 (0,027)	[-0,49; -0,34]		[-0,47; -0,33]	
Region										
WHO-Stratum A										
Ertugliflozin 5 mg		896	894	8,22 (0,937)	7,58 (0,983)	-0,59 (0,037)	-0,40	< 0,001	-0,35	< 0,001
Placebo		890	890	8,13 (0,896)	7,91 (1,209)	-0,19 (0,038)	[-0,50; -0,30]		[-0,44; -0,26]	
Rest der Welt										
Ertugliflozin 5 mg		1.856	1.852	8,28 (0,985)	7,52 (0,983)	-0,74 (0,024)	-0,55	< 0,001	-0,50	

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

Studie: VERTIS HbA1c-Wert	CV (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f	
							Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]		
Placebo		1.857	1.855	8,25 (0,965)	8,06 (1,198)	-0,19 (0,024)	[-0,61; -0,48]		[-0,56; -0,44]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)										
< 60										
Ertugliflozin 5 mg		626	625	8,21 (0,921)	7,64 (0,985)	-0,54 (0,040)	-0,30	< 0,001	-0,29	< 0,001
Placebo		608	607	8,23 (0,885)	7,96 (1,072)	-0,24 (0,041)	[-0,41; -0,19]		[-0,39; -0,19]	
60 bis <90										
Ertugliflozin 5 mg		1.427	1.424	8,24 (0,982)	7,53 (0,983)	-0,68 (0,028)	-0,53	< 0,001	-0,47	
Placebo		1.461	1.460	8,15 (0,937)	8,01 (1,229)	-0,15 (0,028)	[-0,61; -0,46]		[-0,54; -0,41]	
≥ 90										
Ertugliflozin 5 mg		698	697	8,35 (0,983)	7,48 (0,977)	-0,86 (0,041)	-0,62	< 0,001	-0,55	
Placebo		678	678	8,34 (1,000)	8,09 (1,250)	-0,24 (0,041)	[-0,73; -0,51]		[-0,65; -0,46]	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen f: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization										

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Tabelle 4-214) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0003$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,50 % [-0,57; -0,43]) und der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,40 % [-0,47; -0,33]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0005$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) (SMD [95 %-KI]: -0,35 % [-0,44; -0,26]) und Subgruppe Region (Rest der Welt) (SMD [95 %-KI]: -0,50 % [-0,56; -0,44]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,0001$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (SMD [95 %-KI]: -0,29 % [-0,39; -0,19]) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) (SMD [95 %-KI]: -0,47 % [-0,54; -0,41]) und der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (SMD [95 %-KI]: -0,55 % [-0,65; -0,46]) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg).

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

Tabelle 4-215: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Unerwünschte Ereignisse	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	1.178 (81,6)	1.400	1.164 (83,1)	0,98 [0,95; 1,02]	0,274	0,023
Ja	1.302	1.179 (90,6)	1.345	1.185 (88,1)	1,03 [1,00; 1,06]	0,042	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Tabelle 4-215) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,95; 1,02]; $p = 0,274$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg) (HR [95 %-KI]: 1,03 [1,00; 1,06]; $p = 0,042$).

Tabelle 4-216: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	392 (29,1)	1.375	461 (33,5)	0,87 [0,78; 0,97]	0,013	0,013
≥ 65	1.399	566 (40,5)	1.370	529 (38,6)	1,05 [0,96; 1,15]	0,321	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-216) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre). ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,78; 0,97]; $p = 0,013$). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; $p = 0,321$).

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

Tabelle 4-217: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	1.147 (79,4)	1.400	1.143 (81,6)	0,97 [0,94; 1,01]	0,137	0,005
Ja	1.302	1.165 (89,5)	1.345	1.163 (86,5)	1,03 [1,01; 1,06]	0,017	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse gesamt (Tabelle 4-217) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein vs. Ja) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich in der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Nein) (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,94; 1,01]; $p = 0,137$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Insulintherapie zu Studienbeginn (Ja) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin (5 mg) (HR [95 %-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]; $p = 0,017$).

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

Tabelle 4-218: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	320 (23,8)	1.375	363 (26,4)	0,90 [0,79; 1,02]	0,112	0,045
≥ 65	1.399	475 (34,0)	1.370	435 (31,8)	1,07 [0,96; 1,19]	0,218	
<p>a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO: World Health Organization</p>							

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Tabelle 4-218) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre). (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,79; 1,02]; $p = 0,112$) und Alter (≥ 65 Jahre) (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,96; 1,19]; $p = 0,218$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-219: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	18 (1,3)	1.375	3 (0,2)	6,12 [1,81; 20,74]	< 0,001	0,011
≥ 65	1.399	14 (1,0)	1.370	13 (0,9)	1,05 [0,50; 2,24]	0,890	
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Weiblich	798	55 (6,9)	844	20 (2,4)	2,91 [1,76; 4,81]	< 0,001	0,037
Männlich	1.948	172 (8,8)	1.901	105 (5,5)	1,60 [1,26; 2,02]	< 0,001	
a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-220: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse^a							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	52 (3,9)	1.375	22 (1,6)	2,41 [1,47; 3,95]	< 0,001	0,023
≥ 65	1.399	89 (6,4)	1.370	71 (5,2)	1,23 [0,91; 1,66]	0,184	
SOC: Gefässerkrankungen PT: Hypertonie							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	76 (5,6)	1.375	78 (5,7)	0,99 [0,73; 1,35]	0,972	0,021
≥ 65	1.399	58 (4,1)	1.370	96 (7,0)	0,59 [0,43; 0,81]	0,001	
a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-221: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Herzerkrankungen PT: Stauungsinsuffizienz							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	8 (0,6)	1.400	5 (0,4)	1,55 [0,51; 4,73]	0,437	0,028
Ja	1.302	11 (0,8)	1.345	30 (2,2)	0,38 [0,19; 0,75]	0,004	
a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^a							
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-222: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Schwere unerwünschte Ereignisse^a							
SOC: Herzerkrankungen							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	151 (10,5)	1.400	144 (10,3)	1,02 [0,82; 1,26]	0,881	0,036
Ja	1.302	162 (12,4)	1.345	222 (16,5)	0,75 [0,62; 0,91]	0,003	
SOC: Gefässerkrankungen							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	41 (2,8)	1.400	40 (2,9)	0,99 [0,65; 1,53]	0,977	0,045
Ja	1.302	30 (2,3)	1.345	58 (4,3)	0,53 [0,35; 0,82]	0,004	
a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest							

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

Studie: VERTIS CV Schwere unerwünschte Ereignisse ^a	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-223: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse ^a	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	17 (1,3)	1.375	3 (0,2)	5,78 [1,70; 19,69]	0,001	0,046
≥ 65	1.399	14 (1,0)	1.370	10 (0,7)	1,37 [0,61; 3,08]	0,442	
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Weiblich	798	53 (6,6)	844	19 (2,3)	2,95 [1,76; 4,94]	< 0,001	0,042
Männlich	1.948	161 (8,3)	1.901	97 (5,1)	1,62 [1,27; 2,07]	< 0,001	
a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)							
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population							
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.							
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet							
e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

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

Tabelle 4-224: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Asthenie							
Geschlecht							
Weiblich	798	26 (3,3)	844	10 (1,2)	2,75 [1,33; 5,67]	0,004	0,043
Männlich	1.948	27 (1,4)	1.901	24 (1,3)	1,10 [0,64; 1,90]	0,738	
SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen, PT: Virusinfektion							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	625	4 (0,6)	607	5 (0,8)	0,78 [0,21; 2,88]	0,705	0,024
60 bis <90	1.424	23 (1,6)	1.460	6 (0,4)	3,93 [1,61; 9,62]	0,001	
≥ 90	697	3 (0,4)	678	5 (0,7)	0,58 [0,14; 2,43]	0,454	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl							
Alter (Jahre)							
< 65	1.347	52 (3,9)	1.375	21 (1,5)	2,53 [1,53; 4,17]	< 0,001	0,023
≥ 65	1.399	88 (6,3)	1.370	68 (5,0)	1,27 [0,93; 1,72]	0,130	
a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

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

Tabelle 4-225: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV AEOSI	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Kategorie: Pankreatitis (adjudiziert) IR							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	2 (0,1)	1.400	6 (0,4)	0,32 [0,07; 1,60]	0,144	0,049
Ja	1.302	7 (0,5)	1.345	3 (0,2)	2,41 [0,62; 9,30]	0,187	
Kategorie: Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR							
Geschlecht							
Weiblich	798	12 (1,5)	844	5 (0,6)	2,54 [0,90; 7,17]	0,068	0,041
Männlich	1.948	23 (1,2)	1.901	29 (1,5)	0,77 [0,45; 1,33]	0,354	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-226: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV AEOSI	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Kategorie: Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	225	9 (4,0)	211	9 (4,3)	0,94 [0,38; 2,32]	0,889	0,035
60 bis <90	409	28 (6,8)	458	8 (1,7)	3,92 [1,81; 8,50]	< 0,001	
≥ 90	164	11 (6,7)	175	3 (1,7)	3,91 [1,11; 13,78]	0,021	
a: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich) b: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-227: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Nicht-schwere AEOSI							
Kategorie: Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	225	9 (4,0)	211	9 (4,3)	0,94 [0,38; 2,32]	0,889	0,041
60 bis <90	409	27 (6,6)	458	8 (1,7)	3,78 [1,74; 8,22]	< 0,001	
≥ 90	164	11 (6,7)	175	3 (1,7)	3,91 [1,11; 13,78]	0,021	
a: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich) b: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Nicht-schwere AEOSI							
d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-228: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hypoglykämien (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Endpunkt Hypoglykämien							
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	165 (11,4)	1.400	201 (14,4)	0,80 [0,66; 0,96]	0,020	0,043
Ja	1.302	501 (38,5)	1.345	512 (38,1)	1,01 [0,92; 1,11]	0,827	
Schwere Hypoglykämien IR							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	625	23 (3,7)	607	13 (2,1)	1,72 [0,88; 3,36]	0,109	< 0,001
60 bis <90	1.424	16 (1,1)	1.460	26 (1,8)	0,63 [0,34; 1,17]	0,141	
≥ 90	697	0 (0,0)	678	10 (1,5)	0,05 [0,00; 0,79]	0,001	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-229: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkte Mikrovaskuläre Ereignisse (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 5 mg		Placebo		Ertugliflozin 5 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Neuropathie IR							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.444	53 (3,7)	1.400	22 (1,6)	2,34 [1,43; 3,82]	< 0,001	0,002
Ja	1.302	51 (3,9)	1.345	59 (4,4)	0,89 [0,62; 1,29]	0,545	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-230: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Tödlicher Schlaganfall (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^e
	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Geschlecht									
Weiblich	832	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	844	3 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,086	0,022
Männlich	1.915	15 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1.903	9 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,72; 3,78]	0,232	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population									
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald									
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten									
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Tödlicher Schlaganfall (Tabelle 4-230) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,022$ ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Frauen) (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,086$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In der Subgruppe Geschlecht (Männer) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,66 [0,72; 3,78]; $p = 0,232$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-231: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^e
	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris ^f									
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									
< 60	573	8 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	608	22 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,17; 0,87]	0,021	0,042
60 bis <90	1.502	39 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1.461	39 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,62; 1,50]	0,854	
≥ 90	672	11 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	678	27 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,21; 0,83]	0,014	
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population									

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^e
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris ^f	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum) auftraten eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization							

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (Tabelle 4-231) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60 ml/min/1,73 m²) ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,87]; $p = 0,021$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,62; 1,50]; $p = 0,854$) zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,21; 0,83]; $p = 0,014$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

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

Tabelle 4-232: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Nierentransplantation/ Dialyse ^f	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Alter (Jahre)									
< 65	1.371	4 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	1.376	9 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,14; 1,43]	0,174	0,037
≥ 65	1.376	11 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1.371	5 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,77; 6,42]	0,137	

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Nierentransplantation/ Dialyse (Tabelle 4-232) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,037$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,14; 1,43]; $p = 0,174$) und der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) (HR [95 %-KI]: 2,23 [0,77; 6,42]; $p = 0,137$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-233: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie ^f	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c	p-Wert ^{c,d}	
Alter (Jahre)									
< 65	766	78 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	705	141 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,36; 0,63]	< 0,001	0,002
≥ 65	733	96 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	697	104 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,67; 1,17]	0,391	

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, mit Konfidenzintervall nach Wald
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie (Tabelle 4-233) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,36; 0,63]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,67; 1,17]; $p = 0,391$) zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-234: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^d	Ertugliflozin 15 mg			Placebo			Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert	
Region									
WHO-Stratum A	895	33 (3,7)	52	890	42 (4,7)	61	0,85 [0,58; 1,23]	0,378	0,039
Rest der Welt	1.852	35 (1,9)	40	1.857	56 (3,0)	83	0,48 [0,33; 0,70]	< 0,001	

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Intention-to-Treat Population
 b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
 c: Andersen-Gill-Modell, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 d: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (Tabelle 4-234) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,039$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,58; 1,23]; $p = 0,378$) zwischen den Studienarmen. In der Subgruppe Region (Rest der Welt) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,33; 0,70]; $p < 0,001$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

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

Tabelle 4-235: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Körpergewicht (kg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Geschlecht								
Weiblich								
Ertugliflozin 15 mg	832	832	83,32 (16,252)	81,17 (16,112)	-2,45 (0,139)	-2,17	< 0,001	-0,13
Placebo	844	844	84,03 (16,556)	83,38 (16,511)	-0,29 (0,139)	[-2,55; -1,78]		[-0,16; -0,11]
Männlich								
Ertugliflozin 15 mg	1.915	1.914	95,16 (18,468)	92,00 (17,567)	-3,00 (0,091)	-2,57	< 0,001	-0,14
Placebo	1.903	1.901	95,37 (17,923)	94,57 (17,810)	-0,43 (0,092)	[-2,83; -2,32]		[-0,16; -0,13]
Region								
WHO-Stratum A								
Ertugliflozin 15 mg	895	895	97,19 (20,221)	94,23 (19,310)	-3,47 (0,162)	-3,06	< 0,001	-0,15
Placebo	890	890	97,58 (19,432)	96,71 (19,469)	-0,42 (0,162)	[-3,50; -2,61]		[-0,18; -0,13]
Rest der Welt								
Ertugliflozin 15 mg	1.852	1.851	88,86 (17,176)	86,49 (16,705)	-2,55 (0,087)	-2,18	< 0,001	-0,13
Placebo	1.857	1.855	89,16 (17,041)	88,83 (17,087)	-0,37 (0,081)	[-2,42; -1,95]		[-0,14; -0,12]
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization								

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

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-235) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) und Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (SMD [95 %-KI]: -0,13 % [- 0,16; - 0,11]) und der Subgruppe Geschlecht (Männlich) (SMD [95 %-KI]: -0,14 % [-0,16; -0,13]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) (SMD [95 %-KI]: -0,15 % [- 0,18; -0,13]) und der Subgruppe Region (Rest der Welt) (SMD [95 %-KI]: -0,13 % [-0,14; -0,12]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Tabelle 4-236: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Geschlecht								
Weiblich								
Ertugliflozin 15 mg	832	832	133,44 (13,944)	131,94 (13,762)	-1,12 (0,492)	-2,12	< 0,001	-0,15
Placebo	844	844	132,98 (14,014)	133,70 (13,670)	1,00 (0,491)	[-3,38; -0,86]		[-0,24; -0,06]
Männlich								
Ertugliflozin 15 mg	1.915	1.915	133,16 (13,713)	130,35 (13,975)	-2,84 (0,321)	-3,58	< 0,001	-0,25
Placebo	1.903	1.901	133,15 (13,918)	133,77 (14,414)	0,74 (0,323)	[-4,42; -2,74]		[-0,31; -0,19]
Alter (Jahre)								
< 65								

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

Studie: VERTIS CV Systolischer Blutdruck (mmHg)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Ertugliflozin 15 mg	1.371	1.371	131,88 (13,342)	130,28 (13,407)	-1,55 (0,361)	-2,35	< 0,001	-0,17	0,003
Placebo	1.376	1.375	131,79 (13,774)	132,47 (13,385)	0,80 (0,363)	[-3,28; -1,42]		[-0,24; -0,10]	
≥ 65									
Ertugliflozin 15 mg	1.376	1.376	134,61 (14,080)	131,42 (14,447)	-3,11 (0,401)	-4,00	< 0,001	-0,27	
Placebo	1.371	1.370	134,41 (13,998)	135,10 (14,871)	0,89 (0,402)	[-5,05; -2,95]		[-0,34; -0,20]	
Region									
WHO-Stratum A									
Ertugliflozin 15 mg	895	895	131,96 (15,250)	128,03 (15,514)	-3,62 (0,560)	-4,51	< 0,001	-0,28	< 0,001
Placebo	890	890	132,05 (15,722)	132,54 (16,364)	0,89 (0,561)	[-5,98; -3,04]		[-0,37; -0,19]	
Rest der Welt									
Ertugliflozin 15 mg	1.852	1.852	133,87 (12,972)	131,97 (13,061)	-1,76 (0,300)	-2,53	< 0,001	-0,19	
Placebo	1.857	1.855	133,60 (12,986)	134,25 (13,161)	0,77 (0,302)	[-3,31; -1,75]		[-0,25; -0,13]	
a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization									

Für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-236) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0018$ ergibt sich in der Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (SMD [95 %-KI]: -0,15 % [- 0,24; - 0,06]) und der Subgruppe Geschlecht (Männlich) (SMD [95 %-KI]: -0,25 % [-0,31; -0,19]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0026$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,17 % [-0,24; - 0,10]) und der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,27 % [-0,34; -0,20]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe Region (WHO Stratum A) (SMD [95 %-KI]: -0,28 % [- 0,37; -0,19]) und der Subgruppe Region (Rest der Welt) (SMD [95 %-KI]: -0,19 % [-0,25; -0,13]) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Tabelle 4-237: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV HbA1c-Wert (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
						Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
Alter (Jahre)									
< 65									
Ertugliflozin 15 mg	1.371	1.371	8,32 (0,988)	7,58 (1,076)	-0,73 (0,031)	-0,56	< 0,001	-0,47	0,003
Placebo	1.376	1.375	8,33 (0,988)	8,15 (1,297)	-0,17 (0,031)	[-0,64; -0,48]		[-0,54; -0,40]	
≥ 65									
Ertugliflozin 15 mg	1.376	1.376	8,14 (0,907)	7,52 (0,972)	-0,60 (0,027)	-0,40	< 0,001	-0,39	
Placebo	1.371	1.370	8,10 (0,885)	7,88 (1,079)	-0,20 (0,027)	[-0,48; -0,33]		[-0,46; -0,32]	
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)									

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

Studie: VERTIS HbA1c-Wert	CV (%)	N ^a	N ^b	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 52 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (SE) ^c	Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo			p-Wert für Interaktionstest ^e
							Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	p-Wert ^c	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	
< 60 Ertugliflozin 15 mg		573	573	8,23 (0,927)	7,70 (1,038)	-0,54 (0,044)	-0,30 [-0,42; -0,19]	< 0,001	-0,28 [-0,39; -0,18]	< 0,001
		608	607	8,23 (0,885)	7,96 (1,072)	-0,24 (0,043)				
60 bis <90 Ertugliflozin 15 mg		1.502	1.502	8,24 (0,943)	7,55 (1,014)	-0,66 (0,028)	-0,52 [-0,59; -0,44]	< 0,001	-0,46 [-0,52; -0,39]	
		1.461	1.460	8,15 (0,937)	8,01 (1,229)	-0,14 (0,028)				
≥ 90 Ertugliflozin 15 mg		672	672	8,22 (0,996)	7,44 (1,036)	-0,78 (0,043)	-0,57 [-0,69; -0,46]	< 0,001	-0,50 [-0,60; -0,40]	
		678	678	8,34 (1,000)	8,09 (1,250)	-0,21 (0,043)				

a: Anzahl der Patienten in Subgruppe: Full-Analysis-Set Population
b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
c: cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich) und die Zeit-Behandlung Interaktion (Nullhypothese: Mittlere Differenz = 0). Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
d: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
e: p-Wert des Interaktionstests nach cLDA-Methode, kontrolliert für Behandlung, Zeit, Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (kontinuierlich), Subgruppe, die Interaktion nach Zeit-Behandlung und Behandlung-Subgruppe. Die Zeit wurde als kategoriale Variable aufgenommen
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes (Tabelle 4-237) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: < 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 ml/min/1,73 m²) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0029 ergibt sich in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,47 % [-0,54; -0,40]) und der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) (SMD [95 %-KI]: -0,39 % [-0,46; -0,32]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0004$ ergibt sich in der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ein signifikanter Unterschied (SMD [95 %-KI]: -0,28 % [-0,39; -0,18]) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg). In der Subgruppe Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: 60 bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (SMD [95 %-KI]: -0,46 % [-0,52; -0,39]) und Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR: $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (SMD [95 %-KI]: -0,50 % [-0,60; -0,40]) ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ertugliflozin (15 mg).

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

Tabelle 4-238: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV Unerwünschte Ereignisse ^a	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
Alter (Jahre)							
< 65	1.371	16 (1,2)	1.375	3 (0,2)	5,35 [1,56; 18,32]	0,003	0,022
≥ 65	1.376	14 (1,0)	1.370	13 (0,9)	1,07 [0,51; 2,27]	0,856	
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Weiblich	832	55 (6,6)	844	20 (2,4)	2,79 [1,69; 4,61]	< 0,001	0,044
Männlich	1.915	165 (8,6)	1.901	105 (5,5)	1,56 [1,23; 1,98]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Alter (Jahre)							
< 65	1.371	157 (11,5)	1.375	151 (11,0)	1,04 [0,84; 1,29]	0,697	0,007
≥ 65	1.376	170 (12,4)	1.370	236 (17,2)	0,72 [0,60; 0,86]	< 0,001	
<p>a: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization</p>							

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

Tabelle 4-239: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Oedem peripher							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.499	14 (0,9)	1.400	19 (1,4)	0,69 [0,35; 1,37]	0,283	0,048
Ja	1.248	13 (1,0)	1.345	50 (3,7)	0,28 [0,15; 0,51]	< 0,001	
SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen, PT: Pilzinfektion der Geschlechtsorgane							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.499	19 (1,3)	1.400	7 (0,5)	2,54 [1,07; 6,01]	0,029	0,049
Ja	1.248	23 (1,8)	1.345	2 (0,1)	12,39 [2,93; 52,46]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hyperglykaemie							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	573	35 (6,1)	607	47 (7,7)	0,79 [0,52; 1,20]	0,270	0,040
60 bis <90	1.502	53 (3,5)	1.460	96 (6,6)	0,54 [0,39; 0,74]	< 0,001	
≥ 90	672	12 (1,8)	678	41 (6,0)	0,30 [0,16; 0,56]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypomagnesiaemie							
Region							
WHO-Stratum A	895	8 (0,9)	890	19 (2,1)	0,42 [0,18; 0,95]	0,032	0,018
Rest der Welt	1.852	2 (0,1)	1.855	30 (1,6)	0,07 [0,02; 0,28]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl							
Alter (Jahre)							
< 65	1.371	63 (4,6)	1.375	22 (1,6)	2,87 [1,78; 4,64]	< 0,001	0,001
≥ 65	1.376	80 (5,8)	1.370	71 (5,2)	1,12 [0,82; 1,53]	0,468	
a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-240: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach SOC (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Weiblich	832	54 (6,5)	844	19 (2,3)	2,88 [1,72; 4,82]	< 0,001	0,042
Männlich	1.915	155 (8,1)	1.901	97 (5,1)	1,59 [1,24; 2,03]	< 0,001	

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

Tabelle 4-241: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Nicht-schwere Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) nach PT (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Oedem peripher							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.499	14 (0,9)	1.400	19 (1,4)	0,69 [0,35; 1,37]	0,283	0,034
Ja	1.248	12 (1,0)	1.345	50 (3,7)	0,26 [0,14; 0,48]	< 0,001	
SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen, PT: Pilzinfektion der Geschlechtsorgane							
Insulin zu Studienbeginn							
Nein	1.499	19 (1,3)	1.400	7 (0,5)	2,54 [1,07; 6,01]	0,029	0,049
Ja	1.248	23 (1,8)	1.345	2 (0,1)	12,39 [2,93; 52,46]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hyperglykaemie							
Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (mL/min/1,73 m ²)							
< 60	573	32 (5,6)	607	43 (7,1)	0,79 [0,51; 1,23]	0,292	0,027
60 bis <90	1.502	52 (3,5)	1.460	92 (6,3)	0,55 [0,39; 0,77]	< 0,001	
≥ 90	672	10 (1,5)	678	39 (5,8)	0,26 [0,13; 0,51]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Hypomagnesiaemie							
Region							
WHO-Stratum A	895	8 (0,9)	890	19 (2,1)	0,42 [0,18; 0,95]	0,032	0,018
Rest der Welt	1.852	2 (0,1)	1.855	30 (1,6)	0,07 [0,02; 0,28]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl							
Alter (Jahre)							
< 65	1.371	62 (4,5)	1.375	21 (1,5)	2,96 [1,82; 4,83]	< 0,001	0,001
≥ 65	1.376	79 (5,7)	1.370	68 (5,0)	1,16 [0,84; 1,59]	0,365	
a: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^e
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse ^a							
d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-242: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
AEOSI							
Kategorie: Periphere Revaskularisation IR							
Region							
WHO-Stratum A	895	8 (0,9)	890	20 (2,2)	0,40 [0,18; 0,90]	0,021	0,011
Rest der Welt	1.852	38 (2,1)	1.855	29 (1,6)	1,31 [0,81; 2,12]	0,264	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization							

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

Tabelle 4-243: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Kategorie: Hypovolämie (CMQ) IR							
Region							
WHO-Stratum A	895	9 (1,0)	890	19 (2,1)	0,47 [0,21; 1,04]	0,055	0,027
Rest der Welt	1.852	15 (0,8)	1.855	9 (0,5)	1,67 [0,73; 3,81]	0,218	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet. c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy, einschließlich Daten nach Beginn der Notfalltherapie; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization							

Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie VERTIS CV für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Kategorie: Hypovolämie (CMQ) IR							
Region							
WHO-Stratum A	895	11 (1,2)	890	19 (2,1)	0,58 [0,28; 1,20]	0,137	0,023
Rest der Welt	1.852	15 (0,8)	1.855	7 (0,4)	2,15 [0,88; 5,25]	0,086	
a: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population b: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird							

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

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin 15 mg		Placebo		Ertugliflozin 15 mg vs. Placebo		Interaktionstest p-Wert ^d
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	
Schwere AEOSI							
<p>eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Breslow-Day Test mit der jeweiligen Subgruppe als Stratifizierungsfaktor. Subgruppenkategorien in denen in beiden Studienarmen kein Ereignis vorkommt werden von dem Interaktionstest ausgeschlossen. Wenn eine Subgruppe weniger als zwei Kategorien enthält, in denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist, wird der p-Wert des Interaktionstest als 'n.a.' dargestellt</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CMQ: Customized MedDRA Query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); IR: including rescue therapy, einschließlich Daten nach Beginn der Notfalltherapie; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; WHO: World Health Organization</p>							

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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).

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 (ja/nein [Zitat])
VERTIS CV	nein ^e	ja	nein	ja [44]	ja [40-43]	ja [45-47]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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 Website des G-BA.

e: Als Auflage von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert.

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 4-245: 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 4-246: 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 4-247: 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 4-248: 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 4-249: 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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-250: 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 4-251: 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 4-252: 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 4-253: 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 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-254: 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 4-255: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend .

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, wird auf Grundlage der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, ereignisgesteuerten, Placebo-kontrollierten, Parallelgruppenstudie VERTIS CV vorgenommen.

Ziel der Studie war die Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit von Ertugliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes MACE. Des Weiteren stehen auch weitere Endpunkte wie die Morbiditätsendpunkte und die Unerwünschten Ereignisse zur Verfügung. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ertugliflozin gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie VERTIS CV der Evidenzstufe Ib [7]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene liegt im Hinblick aller Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial und damit eine hohe Ergebnissicherheit vor.

Insgesamt erlaubt die Studie VERTIS CV einen aussagekräftigen Nachweis eines Zusatznutzens von Ertugliflozin gegenüber Placebo. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber Placebo ableiten.

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.

Im Einzelnen bezieht sich der Zusatznutzen von Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber Placebo auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,80; 1,08]; $p = 0,340$) zwischen den Behandlungsgruppen. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für die Endpunkte MACE (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,88; 1,12]; $p = 0,900$), MACE (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,90; 1,13]; $p = 0,893$) und MACE plus (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,82; 1,04]; $p = 0,183$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,77; 1,11]; $p = 0,385$), kombinierter Endpunkt Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,26]; $p = 0,674$), Tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,60; 2,60]; $p = 0,555$) und Nicht-tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,27]; $p = 0,662$), sowie für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,82; 1,37]; $p = 0,660$), Tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,29 [0,66; 2,51]; $p = 0,452$) und Nicht-tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]; $p = 0,986$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; $p = 0,008$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,75; 1,03]; $p = 0,108$) zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p = 0,006$) und Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure) (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; $p < 0,001$), sowie für Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,72; 0,95]; $p = 0,006$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$) liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor.

Renale Morbidität

Für die kombinierten renalen Endpunkte (Kreatinin) (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,64; 1,03]; $p = 0,081$) und (Kreatinin Sensitivität) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,41; 1,02]; $p = 0,062$) sowie für die entsprechenden Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für die Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,99]; $p = 0,045$) sowie für die Bestätigte Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; $p = 0,001$) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Die Ergebnisse untermauern eine nephroprotektive Wirkung von Ertugliflozin. Diese ist besonders hervorzuheben, da bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes ein zunehmender Verlust der Nierenfunktion im Verlauf der Erkrankung einsetzt. Dieser kann allmählich bis zur chronischen Niereninsuffizienz und schließlich zur Dialysepflicht führen. Einer Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenzuwirken hat daher eine hohe Bedeutung.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL IR}$ (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]; $p = 0,038$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor. Bei dem Endpunkt Schweren Hypoglykämien, die externe

medizinische Hilfe benötigen (IR) (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,57; 1,15]; $p = 0,230$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für alle Endpunkte der Morbidität wurde die mediane Ereigniszeit sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse).

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt AEOSI gesamt (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (CMQ) IR (RR [95 %-KI]: 1,19 [1,05; 1,36]; $p = 0,008$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,18 [2,69; 6,49]; $p < 0,001$), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,82 [1,76; 4,53]; $p < 0,001$) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 8,50 [1,13; 63,80]; $p = 0,012$) zuungunsten und Renale Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,84]; $p = 0,012$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,006$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,006$) zuungunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Die auftretenden AEOSI, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannten AEOSI. Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese

abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS CV zeigen in der Gesamtschau einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS CV weist bei mehreren patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo auf. Diese Endpunkte sind die Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schwere Herzinsuffizienz, sowie die Bestätigte Verdopplung des Serum Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, die Bestätigte Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL}$. Die rekurrenten Analysen zum kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) sowie zum Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) belegen über einen langen Zeitraum hinweg den beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber Placebo. Statistisch signifikante Unterschiede in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Ertugliflozin stimmen in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und die bekannten Nebenwirkungen sind gut behandelbar.

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 4-256: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	beträchtlich

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-234.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. 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 - Dapagliflozin.
5. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 41-7.
6. The Cochrane Collaboration 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Online]. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies#section-3-6>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden. Version 6.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf> [Zugriff am 17.08.2021].
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2021. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de> [Zugriff am 17.08.2021].
10. Food and Drug Administration (FDA) 2008. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71297/download> [Zugriff am 01.07.2018].

11. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J. & Buse, J. B. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41, 2669-701.
12. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibellund, A. & Group, E. S. C. S. D. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42, 3599-726.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Rapid Report Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid, IQWiG-Berichte – Nr. 530 [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-09_bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid_rapid-report_v1-0.pdf?rev=185001.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2), IQWiG-Berichte – Nr. 442 [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf.
16. Alicic, R. Z., Rooney, M. T. & Tuttle, K. R. 2017. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2032-45.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)).
18. Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. & Landgraf, R. 2021. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Der Diabetologe*, 17, 404-10.

19. Chen, L., Magliano, D. J. & Zimmet, P. Z. 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews. Endocrinology*, 8, 228-36.
20. Kahm, K., Laxy, M., Schneider, U., Rogowski, W. H., Lhachimi, S. K. & Holle, R. 2018. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes care*.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Zugriff am 01.07.2018].
22. Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., Henriksen, J. E., Gjesing, R. P. & Lammert, M. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current medical research and opinion*, 27, 2175-83.
23. Gelhorn, H. L., Stringer, S. M., Brooks, A., Thompson, C., Monz, B. U., Boye, K. S., Hach, T., Lund, S. S. & Palencia, R. 2013. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 802-9.
24. Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., Brewster-Jordan, J., Mannix, S., Shorr, J. M. & Barber, B. L. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 16, 1251-65.
25. Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., Lomon, I. D., Malvolti, E., Townsend, R., Ostgren, C. J. & Parhofer, K. G. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes & metabolism*, 39, 397-403.
26. De Boer, I. H., Bangalore, S., Benetos, A., Davis, A. M., Michos, E. D., Muntner, P., Rossing, P., Zoungas, S. & Bakris, G. 2017. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40, 1273-84.
27. Holstein, A., Duning, T., Kleophas, W., Schneider, C. & Rüßmann, H.-J. 2012. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin*, 154, 62-9.
28. Giorda, C. B., Rossi, M. C., Ozzello, O., Gentile, S., Agliandolo, A., Chiambretti, A., Baccetti, F., Gentile, F. M., Romeo, F., Lucisano, G. & Nicolucci, A. 2017. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 27, 209-16.

29. Kreider, K. E., Pereira, K. & Padilla, B. I. 2017. Practical Approaches to Diagnosing, Treating and Preventing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 8, 1427-35.
30. Shaefer, C., Hinnen, D. & Sadler, C. 2016. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. *Current medical research and opinion*, 32, 1479-86.
31. Hanefeld, M., Duetting, E. & Bramlage, P. 2013. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology*, 12, 135.
32. Lee, A. K., Warren, B., Lee, C. J., McEvoy, J. W., Matsushita, K., Huang, E. S., Sharrett, A. R., Coresh, J. & Selvin, E. 2018. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 41, 104-11.
33. Shi, L., Shao, H., Zhao, Y. & Thomas, N. A. 2014. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health and quality of life outcomes*, 12, 167.
34. Meneghini, L. F., Lee, L. K., Gupta, S. & Preblich, R. 2018. Association of hypoglycaemia severity with clinical, patient-reported and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20, 1156-65.
35. Reis, A. C. d., Cunha, M. V., Bianchin, M. A., Freitas, M. T. R. & Castiglioni, L. 2020. Comparison of quality of life and functionality in type 2 diabetics with and without insulin. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65, 1464-9.
36. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. 1995. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Statist. Soc. B*, 57, 289-300.
37. Mehrotra, D. V. & Adewale, A. J. 2012. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*, 31, 1918-30.
38. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
39. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Stand: 25. März.
40. Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). *Nct01986881*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881>.
41. Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with Ertugliflozin (Mk-8835/Pf-04971729) in Subjects with Type

- 2 Diabetes Me. 2013-002518-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11.
42. Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2013. STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. *Euctr2013-002518-11-Se*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11.
43. Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). *Nct01986881*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986881>.
44. Pfizer 2020. Clinical Study Report: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease, the VERTIS CV Study.
45. Cosentino, F., Cannon, C. P., Cherney, D. Z. I., Masiukiewicz, U., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Frederich, R., Charbonnel, B., Mancuso, J., Shih, W. J., Terra, S. G., Cater, N. B., Gantz, I. & McGuire, D. K. 2020. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*, 142, 2205-15.
46. Cherney, D. Z. I., Charbonnel, B., Cosentino, F., Dagogo-Jack, S., McGuire, D. K., Pratley, R., Shih, W. J., Frederich, R., Maldonado, M., Pong, A. & Cannon, C. P. 2021. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*, 64, 1256-67.
47. Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z. I. & McGuire, D. K. 2020. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 383, 1425-35.
48. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013. Verfügbar unter: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de> [Zugriff am 17.08.2021].
49. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R. & Matthews, D. R. 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38, 140-9.

50. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., Seferović, P. M., Sousa-Uva, M., Valensi, P. & Wheeler, D. C. 2020. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 41, 255-323.

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 ²¹] – 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

²¹ 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	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Diabetes Mellitus"[Mesh]	456599
#2	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	147003
#3	diabet*[tiab] OR niddm[tiab] OR t2d[tiab]	695176
#4	#1 OR #2 OR #3	754123
#5	ertugliflozin [Supplementary Concept]	64
#6	Ertugliflozin[tiab] OR "PF 04971729"[tiab] OR PF04971729[tiab] OR "PF-04971729"[tiab] OR "PF 4971729"[tiab] OR PF4971729[tiab] OR "PF-4971729"[tiab] OR "MK 8835"[tiab] OR MK8835[tiab] OR "MK-8835"[tiab] OR "MK 8835A"[tiab] OR MK8835A[tiab] OR "MK-8835A"[tiab] OR "MK 8835B"[tiab] OR MK8835B[tiab] OR "MK-8835B"[tiab] OR Steglatro[tiab] OR Segluromet[tiab] OR Steglujan[tiab]	179
#7	#5 OR #6	181
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1299395
#9	#4 AND #7 AND #8	85

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	33372
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	18904
#3	diabet*:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw	101303
#4	#1 OR #2 OR #3	101564
#5	Ertugliflozin:ti,ab,kw OR "PF 04971729":ti,ab,kw OR PF04971729:ti,ab,kw OR "PF-04971729":ti,ab,kw OR "PF 4971729":ti,ab,kw OR PF4971729:ti,ab,kw OR "PF-4971729":ti,ab,kw OR "MK 8835":ti,ab,kw OR MK8835:ti,ab,kw OR "MK-8835":ti,ab,kw OR "MK 8835A":ti,ab,kw OR MK8835A:ti,ab,kw OR "MK-8835A":ti,ab,kw OR "MK 8835B":ti,ab,kw OR MK8835B:ti,ab,kw OR "MK-8835B":ti,ab,kw OR Steglatro:ti,ab,kw OR Segluromet:ti,ab,kw OR Steglujan:ti,ab,kw	149
#6	#4 AND #5	144

All results	144
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	144
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	12.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus'	1135469
#2	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	288047
#3	diabet*:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw	1066480
#4	#1 OR #2 OR #3	1288399
#5	'ertugliflozin'/exp OR 'ertugliflozin plus metformin'/exp OR 'ertugliflozin plus sitagliptin'/exp	652
#6	Ertugliflozin:ti,ab,kw OR "PF 04971729":ti,ab,kw OR PF04971729:ti,ab,kw OR "PF-04971729":ti,ab,kw OR "PF 4971729":ti,ab,kw OR PF4971729:ti,ab,kw OR "PF-4971729":ti,ab,kw OR "MK 8835":ti,ab,kw OR MK8835:ti,ab,kw OR "MK-8835":ti,ab,kw OR "MK 8835A":ti,ab,kw OR MK8835A:ti,ab,kw OR "MK-8835A":ti,ab,kw OR "MK 8835B":ti,ab,kw OR MK8835B:ti,ab,kw OR "MK-8835B":ti,ab,kw OR Steglatro:ti,ab,kw OR Segluromet:ti,ab,kw OR Steglujan:ti,ab,kw	300
#7	#5 OR #6	677
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1983733
#9	#4 AND #7 AND #8	332

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	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Intervention: Ertugliflozin OR PF 04971729 OR PF04971729 OR PF-04971729 OR PF 4971729 OR PF4971729 OR PF-4971729 OR MK 8835 OR MK8835 OR MK-8835 OR MK 8835A OR MK8835A OR MK-8835A OR MK 8835B OR MK8835B OR MK-8835B OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan Study type: Interventional Studies
Treffer	32

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Ertugliflozin OR "PF 04971729" OR PF04971729 OR "PF-04971729" OR "PF 4971729" OR PF4971729 OR "PF-4971729" OR "MK 8835" OR MK8835 OR "MK-8835" OR "MK 8835A" OR MK8835A OR "MK-8835A" OR "MK 8835B" OR MK8835B OR "MK-8835B" OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan
Treffer	12

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie	Intervention: Ertugliflozin OR "PF 04971729" OR PF04971729 OR "PF-04971729" OR "PF 4971729" OR PF4971729 OR "PF-4971729" OR "MK 8835" OR MK8835 OR "MK-8835" OR "MK 8835A" OR MK8835A OR "MK-8835A" OR "MK 8835B" OR MK8835B OR "MK-8835B" OR Steglatro OR Segluromet OR Steglujan
Treffer	91 Einträge für 38 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
1	Terra, S.G., et al., Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2017. 19(5): p. 721-728.	E1
2	Rosenstock, J., et al., Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018. 20(3): p. 520-529.	E1
3	Corrigendum to effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) (<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , (2018), 20, 3, (520-529), 10.1111/dom.13103). <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2018.	E1
4	Hollander, P., et al., Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. <i>Diabetes Ther</i> , 2018. 9(1): p. 193-207.	E1
5	Hollander, P., et al., Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2019. 35(8): p. 1335-1343.	E1

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
6	Miller, S., et al., Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The 5VERTIS SITA Randomized Study. <i>Diabetes Ther</i> , 26018. 9(1): p. 253-268.	E1
7	Dagogo-Jack, S., et al., Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018. 20(3): p. 530-540.	E1
8	Grunberger, G., et al., Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. <i>Diabetes Ther</i> , 2018. 9(1): p. 49-66. ()	E1
9	Ji, L., et al., Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019. 21(6): p. 1474-1482.	E1
10	Pratley, R.E., et al., Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018. 20(5): p. 1111-1120.	E1

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

ct.gov

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
1	Asan Medical Center & Merck Sharp Dohme Corp. 2020. Ertugliflozin for Functional Mitral Regurgitation. <i>Nct04231331</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231331 .	E1
2	Cedars-Sinai Medical Center & Merck Sharp Dohme Corp. 2018. Ertugliflozin Versus Hydrochlorothiazide in Reducing Sympathetic Neural Overactivity in Patients With Hypertension and Recently-diagnosed Type 2 Diabetes. <i>Nct03640221</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03640221 .	E3
3	LMC Diabetes Endocrinology Ltd., Merck Sharp Dohme Corp. & Syreon Corporation 2019. Approaches To Therapy Escalation In T2D. <i>Nct03813316</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813316 .	E1
4	Medical University of Graz, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Elisabethinen Hospital, Wilhelminenspital Vienna & Medical University Innsbruck 2021. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic Burden in ICD/CRT patientS (ERASe-Trial) - a Phase III Study. <i>Nct04600921</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600921 .	E1
5	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2009. A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). <i>Nct01018823</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018823 .	E1
6	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2009. A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditons In Healthy Volunteers (MK-8835-036). <i>Nct00989079</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989079 .	E1
7	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. A Radiolabeled Mass Balance Study of ¹⁴ C -Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). <i>Nct01127308</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127308 .	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
8	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). <i>Nct01223339</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223339 .	E1
9	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). <i>Nct01114568</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114568 .	E1
10	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). <i>Nct01059825</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825 .	E6
11	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). <i>Nct01096667</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096667 .	E6
12	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2010. Effects of Once and Twice Daily Dosing Regimen of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). <i>Nct01054300</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054300 .	E6
13	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). <i>Nct01986881</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986881 .	eingeschlossen
14	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). <i>Nct01986855</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986855 .	E1
15	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Ertugliflozin vs. Glimpiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). <i>Nct01999218</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218 .	E1
16	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). <i>Nct01948986</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948986 .	E5
17	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise (MK-8835-003,	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	VERTIS MONO). <i>Nct01958671</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958671 .	
18	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2013. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). <i>Nct02033889</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033889 .	E1
19	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). <i>Nct02226003</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003 .	E1
20	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). <i>Nct02115347</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115347 .	E1
21	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). <i>Nct02099110</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110 .	E1
22	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). <i>Nct02036515</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515 .	E1
23	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2014. A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). <i>Nct02411929</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411929 .	E1
24	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-8835-012). <i>Nct02630706</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630706 .	E1
25	Merck Sharp Dohme Corp. & Pfizer 2019. Ertugliflozin Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Pediatric Study (MK-8835/PF-04971729) (MK-8835-059). <i>Nct04029480</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029480 .	E1
26	Soo Lim, MSD Korea Ltd. & Seoul National University Bundang Hospital 2019. Effect of Ertugliflozin on Cardiac Function in Diabetes. <i>Nct03717194</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717194 .	E7
27	Stanford University & Merck Sharp Dohme Corp. 2019. Ertugliflozin: Cardioprotective Effects on Epicardial Fat. <i>Nct04167761</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167761 .	E6

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
28	University Health Network Toronto, University Medical Center Groningen, Merck Sharp Dohme Corp., University of Toronto & Toronto General Hospital 2018. Ertugliflozin trial in Diabetes With Preserved or Reduced ejection Fraction Mechanistic Evaluation in Heart Failure. <i>Nct03416270</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416270 .	E6
29	University Hospitals Cleveland Medical Center 2019. Evaluating Metabolic Mechanisms of Ertugliflozin in Diabetes & Heart Failure. <i>Nct04071626</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071626 .	E6
30	VU University Medical Center 2020. Renal Oxygenation, Oxygen Consumption and Hemodynamic Kinetics in Type 2 Diabetes: an Ertugliflozin Study. <i>Nct04027530</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027530 .	E6
31	Yale University & Merck Sharp Dohme Corp. 2021. Ertugliflozin in Acute Heart Failure. <i>Nct04438213</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04438213 .	E1
32	Yonsei University 2020. Validation of Ertugliflozin for Inhibiting Cardiac Fibrosis Using Cardiac MRI and Laboratory Parameters in Korean Heart Failure Patients With Nonischemic Cardiomyopathy (VERTICAL). <i>Nct04490681</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04490681 .	E1

EUCTR

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
1	Amsterdam University Medical Center - VU University Medical Center 2020. A phase 4, monocenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over mechanistic intervention trial to assess effect of 4-week Ertugliflozin (SGLT-2 inhibitor) therapy on re. 2019-000730-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000730-19 .	E6
2	Medical University of Graz Division of Cardiology 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic burden in ICD/CRT patients (ERASE-Trial) – a phase III Study. 2020-002581-14. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002581-14 .	E1
3	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with Ertugliflozin (Mk-8835/Pf-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Me. 2013-002518-11.	eingeschlossen

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11.	
4	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subj. 2013-002519-90. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90.	E1
5	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 26-Week Multicenter Study with a 78-Week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mel. 2013-003290-95. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95.	E1
6	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Initial Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-049. 2014-001049-25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25.	E1
7	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A. 2013-003698-82. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82.	E1
8	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of. 2013-003697-26. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26.	E1
9	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) Compared With. 2013-003582-34. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003582-34.	E1
10	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2014. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects with Type 2 Diabetes Mel. 2013-003587-31. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003587-31 .	
11	Merck Sharp Dohme Corp a subsidiary of Merck Co Inc 2019. A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Pediatric Participants (ages 10 to. 2017-003455-35. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003455-35 .	E1
12	V. U. University Medical Center 2019. Ertugliflozin trial in Diabetes with preserved or reduced ejection Fraction mechanistic evaluation in Heart Failure: ERADICATE-HF. 2017-001840-37. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001840-37 .	E6

ICTRP

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
1	Amsterdam University Medical Center - Vu University Medical Center 2020. The effect of SGLT-2 inhibitors (antihyperglycemic agent) on renal tissue oxygen saturation and oxygen and oxygen consumption in patients with type 2 diabetes mellitus. Euctr2019-000730-19-NL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000730-19 .	E6
2	Asan Medical Center 2020. Ertugliflozin for Functional Mitral Regurgitation. Nct04231331. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04231331 .	E1
3	Cedars-Sinai Medical Center 2018. Ertugliflozin Versus Hydrochlorothiazide in Reducing Sympathetic Neural Overactivity in Patients With Hypertension and Recently-diagnosed Type 2 Diabetes. Nct03640221. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03640221 .	E7
4	Medical University of Graz 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic Burden in ICD/CRT patientS (ERASE-Trial) - a Phase III Study. Nct04600921. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04600921 .	E7
5	Medical University of Graz Division of Cardiology 2020. Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic burden in ICD/CRT patientS. Euctr2020-002581-14-At. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002581-14 .	E1
6	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009. A Multiple Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Otherwise Healthy	E1

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Overweight And Obese Volunteers (MK-8835-037). Nct01018823. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01018823 .	
7	Merck Sharp & Dohme Corp. 2009. A Single Escalating Dose Study Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) Under Fed and Fasted Conditions In Healthy Volunteers (MK-8835-036). Nct00989079. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989079 .	E1
8	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Japanese And Western Healthy Participants (MK-8835-041). Nct01223339. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01223339 .	E1
9	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. A Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]-Ertugliflozin (PF04971729, MK-8835) In Healthy Male Participants (MK-8835-038). Nct01127308. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01127308 .	E1
10	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study To Estimate The Relative Bioavailability of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) in Healthy Adult Participants (MK-8835-039). Nct01114568. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01114568 .	E1
11	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study of Safety and Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes And Hypertension (MK-8835-042). Nct01096667. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01096667 .	E6
12	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). Nct01059825. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01059825 .	E6
13	Merck Sharp & Dohme Corp. 2010. Effects of Once and Twice Daily Dosing Regimen of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-040). Nct01054300. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01054300 .	E6
14	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). Nct01999218. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999218 .	E1
15	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. A Study of the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Stage 3 Chronic Kidney Disease Who Have Inadequate Glycemic Control on Antihyperglycemic Therapy (MK-8835-001). Nct01986855. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986855 .	E1
16	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). Nct01986881. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986881 .	eingeschlossen

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
17	Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-8835-009). Nct01948986. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01948986 .	E5
18	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). Nct02226003. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02226003 .	E1
19	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Participants With Hepatic Impairment and in Healthy Participants (MK-8835-014). Nct02115347. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115347 .	E1
20	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). Nct02099110. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099110 .	E1
21	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin (MK-8835-006; VERTIS SITA2). Nct02036515. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02036515 .	E1
22	Merck Sharp & Dohme Corp. 2014. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ertugliflozin In Participants With Type 2 Diabetes Mellitus And Inadequate Glycemic Control On Metformin Monotherapy (MK-8835-007). Nct02033889. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02033889 .	E1
23	Merck Sharp & Dohme Corp. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Asian Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-8835-012). Nct02630706. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630706 .	E1
24	Merck Sharp & Dohme Corp. 2015. A Phase 1 Study of Ertugliflozin in Healthy Male Participants (MK-8835-020). Nct02411929. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411929 .	E1
25	Merck Sharp & Dohme Corp. 2019. Ertugliflozin Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Pediatric Study (MK-8835/PF-04971729) (MK-8835-059). Nct04029480. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04029480 .	E1
26	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2013. STUDY TO ASSESS CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING TREATMENT WITH ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND	eingeschlossen

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	ESTABLISHED VASCULAR DISEASE. Eucr2013-002518-11- Se. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002518-11 .	
27	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2013. Efficacy and Safety of Ertugliflozin Monotherapy in the Treatment of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control Despite Diet and Exercise. Eucr2013-002519-90-Gb. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002519-90 .	E1
28	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. 2019. Ertugliflozin Pediatric Study. Eucr2017-003455-35-Hu. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003455-35 .	E1
29	Pfizer Limited 2010. Study of Safety and Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes And Hypertension. Ctri/2010/091/001073. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1884 .	E6
30	Pfizer Limited 2010. Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. Ctri/2010/091/000390. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1588 .	E6
31	Soo Lim 2018. Effect of Ertugliflozin on Cardiac Function in Diabetes. Nct03717194. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03717194 .	E6
32	Stanford University 2019. Ertugliflozin: Cardioprotective Effects on Epicardial Fat. Nct04167761. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04167761 .	E6
33	University Health Network Toronto 2018. ERtugliflozin triAl in DIabetes With Preserved or Reduced ejection FrAcTion mEchanistic Evaluation in Heart Failure. Nct03416270. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03416270 .	E6
34	University Hospitals Cleveland Medical Center 2019. Evaluating Metabolic Mechanisms of Ertugliflozin in Diabetes & Heart Failure. Nct04071626. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04071626 .	E6
35	VU University Medical Center 2018. The cardiovascular effects of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes. Eucr2017-001840-37-Nl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001840-37	E6
36	VU University Medical Center 2019. Renal Oxygenation, Oxygen Consumption and Hemodynamic Kinetics in Type 2 DIabetes: an Ertugliflozin Study. Nct04027530. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04027530 .	E6
37	Yale University 2020. Ertugliflozin in Acute Heart Failure. Nct04438213. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04438213 .	E6
38	Yonsei University 2020. Validation of ERTugliflozin for Inhibiting Cardiac Fibrosis Using Cardiac MRI and Laboratory Parameters in	E7

Nr.	Studie	Ein- /Ausschluss
	Korean Heart Failure Patients With Nonischemic Cardiomyopathy(VERTICAL). Nct04490681. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04490681 .	

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 4-257 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 4-257 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie VERTIS CV (MK-8835-004-01/B1521021) untersucht die kardiovaskuläre (cardiovascular, CV) Sicherheit (Nicht-Unterlegenheit) sowie die CV und renale Wirksamkeit (Überlegenheit) von Ertugliflozin bei Patienten (≥ 40 Jahre) mit Typ-2-Diabetes Mellitus (T2DM) und erhöhtem CV Risiko.</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zielsetzung: Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit von Ertugliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). Der MACE Endpunkt setzt sich zusammen aus: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall. Hypothese: Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes MACE bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten. <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zielsetzung: Beurteilung, ob Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz überlegen ist. Hypothese: Ertugliflozin ist im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz überlegen. Zielsetzung: Beurteilung, ob Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod überlegen ist. Hypothese: Ertugliflozin ist im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod überlegen. Zielsetzung: Beurteilung, ob Ertugliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod durch Nierenversagen, Dialyse/Nierentransplantation oder ≥ 2-fache Erhöhung Serum-Kreatinin-Wertes zu Baseline überlegen ist. Hypothese: Ertugliflozin ist gegenüber Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse, oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels. Zielsetzung: Untersuchung der Wirksamkeit von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von:

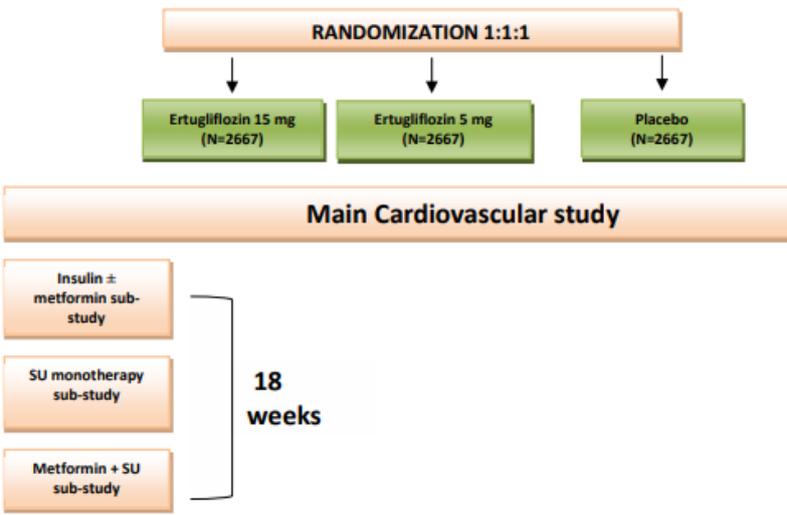
Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MACE plus (kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina) • Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt • Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Individuelle Komponenten von MACE (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) <p>6. Zielsetzung: Untersuchung der Wirksamkeit von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Alle MACE Events (nicht zensiert zur Zeit des ersten Events) • Alle kardiovaskulären Tode oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (nicht zensiert zur Zeit des ersten Events) <p>Bei zusätzlicher Gabe von Ertugliflozin zur Hintergrundtherapie bei Patienten mit T2DM und vorhandener Gefäßerkrankung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zielsetzung: Beurteilung der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin. 2. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf Hämoglobin A1c (HbA1c). 3. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf HbA1c. 4. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Nüchtern-Plasmaglukose (Fasting Plasma Glucose, FPG). 5. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf FPG. 6. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zu Placebo auf die Zeitspanne innerhalb der ersten 18 Wochen, zu der ein Patient eine glykämische Notfalltherapie benötigt. 7. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zu Placebo auf die Zeitspanne innerhalb der ersten 18 Wochen, zu der ein Patient eine glykämische Notfalltherapie benötigt. 8. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Beginn einer Insulin-Therapie bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung kein Insulin bekamen. 9. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Beginn einer Insulin-Therapie bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung kein Insulin bekamen.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Insulin Dosis im Verlauf der Zeit bei Patienten, die bei der Randomisierung Insulin erhielten.</p> <p>11. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Insulin Dosis im Verlauf der Zeit bei Patienten, die bei der Randomisierung Insulin erhielten.</p> <p>12. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf das Körpergewicht.</p> <p>13. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf das Körpergewicht.</p> <p>14. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol).</p> <p>15. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol).</p> <p>16. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 6.5 % (48 mmol/mol).</p> <p>17. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 6.5 % (48 mmol/mol).</p> <p>18. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den systolischen Blutdruck.</p> <p>19. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den systolischen Blutdruck.</p> <p>20. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den diastolischen Blutdruck.</p> <p>21. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den diastolischen Blutdruck.</p> <p>22. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Nierenfunktion.</p> <p>23. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Nierenfunktion.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Außerdem beinhaltet die VERTIS CV Studie 3 Substudien mit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die als Hintergrundtherapie Insulin mit oder ohne Metformin erhalten, 2. Patienten, die als Hintergrundtherapie Sulfonylharnstoffe (sulfonylurea, SU) als Monotherapie erhalten und 3. Patienten, die als Hintergrundtherapie Metformin mit SU erhalten. <p>Die nachfolgenden Ziele beziehen sich auf die Substudien</p> <p>Primäre Studienziele (zu Woche 18):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die HbA1c Reduktion. Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo reduziert effektiver den HbA1c Wert. - Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die HbA1c Reduktion. Hypothese: Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo reduziert effektiver den HbA1c Wert. - Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin. <p>Sekundäre Studienziele (zu Woche 18):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf FPG. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo reduziert Ertugliflozin 15 mg effektiver den Baseline FPG. 2. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf FPG. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo reduziert Ertugliflozin 5 mg effektiver den Baseline FPG. 3. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf das Körpergewicht. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo reduziert Ertugliflozin 15 mg effektiver das Körpergewicht. 4. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf das Körpergewicht. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo reduziert Ertugliflozin 5 mg effektiver das Körpergewicht.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol). Hypothese: Der Anteil der Patienten mit HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) ist größer im 15 mg Ertugliflozin-Arm als im Placebo-Arm.</p> <p>6. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol). Hypothese: Der Anteil der Patienten mit HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) ist größer im 15 mg Ertugliflozin-Arm als im Placebo-Arm.</p> <p>7. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den systolischen Blutdruck. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo senkt Ertugliflozin effektiver den systolischen Baseline Blutdruck.</p> <p>8. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den systolischen Blutdruck. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo senkt Ertugliflozin effektiver den systolischen Baseline Blutdruck.</p> <p>9. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den diastolischen Blutdruck. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo senkt Ertugliflozin effektiver den diastolischen Baseline Blutdruck.</p> <p>10. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf den diastolischen Blutdruck. Hypothese: Im Vergleich zu Placebo senkt Ertugliflozin effektiver den diastolischen Baseline Blutdruck.</p> <p>Zusätzlich für die Substudie „Insulin mit oder ohne Metformin“ gilt folgende Zielsetzung und Hypothese:</p> <p>1. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 15 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Insulin Dosis, zu Woche 18.</p> <p>2. Zielsetzung: Beurteilung des Effekts der zusätzlichen Gabe von Ertugliflozin 5 mg im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von Placebo auf die Insulin Dosis, zu Woche 18.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Die Studie besteht aus einer kardiovaskulären Hauptstudie und drei 18-

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>wöchigen glykämischen Substudien bei Patienten mit spezifischer blutzuckersenkender Hintergrundmedikation. Die Studie trägt zur Beurteilung der CV Sicherheit von Ertugliflozin bei – die CV Endpunkte dieser Studie werden mit den CV Endpunkten des Phase 2 und Phase 3 Entwicklungsprogramms kombiniert, um eine Metaanalyse zu ermöglichen. Der Endpunkt der Metaanalyse ist MACE plus, mit der Zielsetzung ein Hazard Ratio von 1,8 (80 % Anstieg im Risiko für MACE plus relativ zu einer Nicht-Ertugliflozin-Vergleichsgruppe) auszuschließen.</p> <p>Die VERTIS CV Studie wird nach der Zulassung weitergeführt und untersucht die Nicht-Unterlegenheit des primären CV Endpunktes MACE (HR = 1,3). Bei Erreichen der Nicht-Unterlegenheit, wurde die Überlegenheit von Ertugliflozin hinsichtlich der CV sekundären Endpunkte untersucht (Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz). Zusätzlich wird die Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin sowie die Wirkung auf glykämische Blutzuckerkontrolle, Blutdruck, Körpergewicht, Nierenfunktion und Albuminurie untersucht.</p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten wurden für die Hauptstudie randomisiert. Patienten, die die spezifischen Kriterien erfüllten, wurden zusätzlich - basierend auf ihrer blutzuckersenkender Hintergrundtherapie - in die jeweiligen Substudien eingeschlossen.</p> <p>Die Patienten wurden in 2 Kohorten in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: randomisiert nach Original-Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) • Kohorte 2: randomisiert nach CSP Amendment 1 <p>An Tag 1 (Visite 2) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ertugliflozin 5 mg (1 x täglich [quaque die, qd]) - Ertugliflozin 15 mg (qd) - Placebo (qd) <p>Die Studienmedikation wurde 1 x täglich zusätzlich zur Hintergrundtherapie verabreicht.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>Die Studiendauer setzt sich wie folgt zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening (Visite 1) - Randomisierungsvisite / Tag 1 (Visite 2): findet 1 – 4 Wochen nach Screening statt. Grundtherapie muss während dieser Zeit stabil sein. - Visite 3 – 8 in Jahr 1 (Woche 6, 12, 18, 26, 39, 52) - Visite 9 – 11 nach Jahr 1 (Monat 16, 20 und 24)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es während des Studienverlaufs eine Ergänzung zum Studienprotokoll (Amendment 1, 26.03.2016). Die Auswirkungen auf die Studiendurchführung werden im Folgenden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer Überlegenheitsanalyse für den neu hinzugefügten sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (kombiniert) und kardiovaskulärem Tod (individuelle Komponenten). • Änderung des Nicht-Unterlegenheitsanalyseplans: Stufe 2 wird nur auf den Ergebnissen der aktuellen Studie basieren und keine Meta-Analyse über Phase 2 und Phase 3 sein. • Aktualisierung der angenommenen Ereignisrate für MACE und den Zeitpunkt der Interimsanalyse. • Änderung der benötigten Anzahl an Ereignissen zu jeder Stufe der Analyse, sowie α-Niveau, die Power zur Demonstration der Nicht-Unterlegenheit und die Zeit bis zum Erreichen der benötigten Ereignisse. • Aktualisierung des primären Analyseplans der Nicht-Unterlegenheit, um Stufe 2 Ereignisse zu zensurieren, die an mehr als 365 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikation auftreten. • Erhöhung der Fallzahl auf rund 8.000 Patienten, Annahme der Withdrawal-Rate von 5 %. • Änderung der Reihenfolge der Zielsetzungen und Endpunkte: Alle studienspezifischen Endpunkte sind nun zuerst gelistet, gefolgt von primären Zielsetzungen und Endpunkten für die Metaanalyse (Stufe 1).

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zielsetzungen und Endpunkte sind nun „Primäre“ und „Sekundäre“ genannt und es wird nicht zwischen kardiovaskulär und nicht-kardiovaskulär unterschieden. • Die sekundäre Zielsetzung wurde von „Zeit bis zum ersten Auftreten von MACE“ zu „Zeit bis zum ersten Auftreten von MACE plus“ geändert. • Änderung des sekundären Endpunktes „alle MACE plus Ereignisse (nicht zensiert zum Zeitpunkt des ersten Auftretens)“ zu „MACE Ereignisse (nicht zensiert zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses“. • Ergänzung des sekundären Endpunktes „Veränderung der Insulin Dosis von Baseline zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich“ in der Hauptstudie und in der Substudie „Insulin mit oder ohne Metformin“. • Erläuterung, dass der sekundäre Endpunkt „Zeitspanne nach der ein Patient eine glykämische Notfalltherapie benötigt“ nur während der ersten 18 Wochen gemessen wird. • Erläuterung, dass die Analyse der Veränderung der Albuminurie von Baseline stratifiziert ist nach Albuminurie-Kategorie zu Baseline. • Ergänzung einer glykämischen Substudie bei Patienten, die Metformin und Sulfonylharnstoffe zu vordefinierten Dosen erhalten; sowie Erläuterung bezüglich dem Einschluss in diese Substudie. Diese erfolgt automatisiert zum Zeitpunkt der Analyse für alle Substudien, ohne das Randomisierungsschema zu ändern. • Ergänzung des Einschlusskriteriums bezüglich der adäquaten Dokumentation des objektiven Nachweises, dass ein Patient eine bestehende Gefäßerkrankung hat. • Modifizierung der Ausschlusskriterien – Entfernen von Herzinsuffizienz Klasse III. • Modifizierung der Labor-Ausschlusskriterien für das Screening der Hämoglobin-Spiegel und Erläuterungen bezüglich Wiederholungsuntersuchung für bestimmte Laborparameter. • Ergänzende Erklärung, dass die finale Population der Insulin mit oder ohne Metformin Substudie und der SU Monotherapie Substudie mittels einer Programmierung zum Zeitpunkt der Substudienanalyse bestimmt wird. • Änderung des Analyseplans für die SU Monotherapie Substudie, um die Hypothesen unabhängig von der Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu testen. • Ergänzung eines neuen Abschnitts bezüglich „Abbruch der Studienmedikation“, Rücknahme der Einwilligung und zur Vermeidung, dass Patienten nicht nachbeobachtet werden können (lost to follow-up). Rationale: Hervorheben der Bedeutung des Follow-ups von Patienten, die die Studienmedikation absetzen und von Prozessen zur Minimierung von fehlenden Daten durch Patienten, die zum Follow-up nicht mehr zur Verfügung stehen. • Abschnitt 7.8: Ergänzung bezüglich der Reihenfolge der Messungen des posturalen Blutdrucks

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 7.9: Ergänzung zur Erläuterung der Entblindung von FPG Werten von 70 mg/dl oder weniger während der ersten 18 Wochen der Studie. • Abschnitt 7.9: Erläuterung, dass eGFR mit den chemischen Analysen berechnet wird. • Abschnitt 7.9: Erläuterung, dass wenn LDL-C direkt an Tag 1 gemessen wird, das zentrale Labor auch die nachfolgenden LDL-C Messungen für den Patienten durchführt. • Korrektur in Abschnitt 8.1 und 8.4 hinsichtlich der Anleitungen zur Berichterstattung von UEs während des Screening-Zeitraums und für den Zeitpunkt von SUEs zur Einhaltung der Sicherheitsanforderungen. • Ergänzung in Abschnitt 8.5: Alle UEs werden den Zulassungsbehörden, Institutional review Boards/Ethics Committees (IRBs/IECs) und den Untersuchungsbehörden gemäß den lokalen Gesetzen und Regulationen mitgeteilt. • Aktualisierung von Abschnitt 8.7: Umgang mit Patienten mit erhöhtem Alanin-Aminoaspartase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST). • Aktualisierung des Abschnittes 1.2.2 zur Übereinstimmung mit der aktuellen Investigator Broschüre (IB). • Änderung des Namens der Insulin ± Metformin Substudie zu Insulin mit oder ohne Metformin. Rationale: Besseres Verständnis der Einschlussbedingungen. • Entfernung des Kriteriums, dass ein Patient den Albuminurie-Grenzwert an zwei konsekutiven Visiten treffen musste, um das Kriterium einer Progression oder Regression der Albuminurie zu erfüllen. • Abschnitt 9.7: Erklärung, dass nur die Ergebnisse der Meta-Analyse (Stufe 1) bei den Zulassungsbehörden eingereicht werden, wohin gegen die Hauptstudie weiterläuft • Ergänzung einer Überlegenheits-Analyse für den kombinierten Endpunkt Nierenversagen, Dialyse/Transplantat oder $\geq 2 \times$ Anstieg des Baseline Serum Kreatinin.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Zu Visite 1/Screening (V1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestehende T2DM-Erkrankung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der American Diabetes Association und Alter ≥ 40 Jahre 2. HbA1c Wert von 7,0-10,5 % (53-91 mmol/mol) unter stabiler, blutzuckersenkend Therapie (anti-hyperglycemic agents, AHA) oder keine Hintergrundtherapie mit AHA für mindestens 8 Wochen vor der Visite 1/Screening (V1). Patienten, die mit anderen SGLT2 Inhibitoren, Rosglitazon oder Chlorpropamid 8 Wochen vor dem Screening behandelt wurden, durften nicht in die Studie eingeschlossen werden. 3. Body Mass Index (BMI) $\geq 18,0$ kg/m² 4. Nachweis einer Vorgeschichte mit Atherosklerose, die das koronare,

		<p>das zerebrale oder das periphere Gefäßsystem betrifft (mindestens ein Kriterium der nachfolgenden a-d muss zutreffen):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Koronare Gefäßerkrankung, die durch eine Vorgeschichte eines mutmaßlichen spontanen Herzinfarkts (Hospitalisierung wegen Herzinfarkt), mit der Ausnahme von peri-prozeduraler oder definitiv sekundärer Herzinfarkte [z.B.: aufgrund von Anämie oder hypertensivem Notfall; Troponin Anstieg durch Sepsis] angezeigt ist, der mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1) aufgetreten ist; ODER b. Koronare Gefäßerkrankung, die durch eine Vorgeschichte von koronarer Revaskularisierung entweder durch perkutane Koronarintervention mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1) oder eine Bypassoperation mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1) angezeigt ist; ODER c. Ischämische Hirn-Gefäßerkrankung (mutmaßlich thrombotisch) angezeigt durch eine Vorgeschichte eines ischämischen Schlaganfalls (Hospitalisierung mit Diagnose eines nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls [beinhaltet eine Standardevaluierung des Schlaganfalls in einer Einrichtung für Akutmedizin oder Schlaganfallklinik ohne Hospitalisierung] mit einem Auftreten des neusten Ereignisses mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1) oder eine Vorgeschichte einer Karotis-Revaskularisierung mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1); ODER d. Periphere arterielle Erkrankung angezeigt durch <ul style="list-style-type: none"> • Angiographisch-dokumentierte periphere Gefäßerkrankung; oder • Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-index, ABI) von < 8,5 (gemessen in einem zertifizierten Gefäßlabor) sowie Claudicatio; oder • Amputation, peripherer Bypass, oder periphere Angioplastie der Extremitäten in Folge von Ischämie mindestens 3 Monate (90 Tage) vor der Visite 1/Screening (V1). <p>5. Männlich oder weiblich nicht gebärfähig, oder weiblich, gebärfähig und stimmt zu, abstinent von heterosexueller Aktivität zu bleiben oder stimmt zu, dass der Partner zwei akzeptable Empfängnisverhütungsmethoden anwendet.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit einem der folgenden Kriterien werden von der Teilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die zuvor in diese Studie randomisiert wurden. 2. Patienten, die im Zeitraum von Visite 1/Screening (V1) und Randomisierung ein kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall), eine Koronarangioplastie oder periphere Intervention hatten.
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p>3. Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach der Visite 1/Screening (V1) eine kardiovaskuläre Operation (z. B. Herzklappen Operation) haben.</p> <p>4. Patienten mit einer geplanten koronaren Revaskularisierung oder peripheren Intervention oder andere kardiovaskuläre Operation.</p> <p>5. Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) zum Zeitpunkt der Visite 1/Screening (V1). Klasse III oder IV Herzinsuffizienz war ein Ausschlusskriterium für Probanden in der Kohorte 1.</p> <p>6. Vorgeschichte mit Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose</p> <p>7. Nüchtern-Plasma-Glukose (FPG)- oder mittels Fingerpunktion gemessener Glukosewert von > 270 mg/dL (15 mmol/L), bestätigt bei einer einmaligen Wiederholung der Messung nach einer Beratung bezüglich Ernährung und Bewegung.</p> <p>8. Patienten, die aktuell Medikamente einnehmen, die den Blutdruck oder Fettstoffwechsel beeinflussen und noch nicht für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten. Patienten, deren Medikamente angepasst werden müssen, um die Einschlusskriterien zu erfüllen, müssen mindestens 4 Wochen vor Randomisierung eine gleichbleibende Dosis der jeweiligen Therapie erhalten haben.</p> <p>9. Patienten, die nicht gewichtsstabil sind, entweder aufgrund eines Programms zur Gewichtsreduktion, einem Medikament zur Gewichtsreduktion oder aufgrund von Medikamenten, die mit Gewichtsveränderungen assoziiert sind oder einer bariatrischen Operation. Gewichtsstabilität ist definiert als < 5%ige Veränderung des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten.</p> <p>10. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) <30 mL/min/1.73 m², die mittels MDRD-Formel (4 -variable Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt wurde; Die Messung kann mit einer einmaligen Wiederholung bestätigt werden, falls es als notwendig angesehen wird.</p> <p>11. Aspartate aminotransferase (AST) oder alanine aminotransferase (ALT) > 2-fach des oberen Normwerts zur Screening Visite (V1), oder Gesamtbilirubin > 1,5-fach des oberen Normwerts, sofern nicht ein Gilbert-Syndrom in der Vorgeschichte bekannt ist.</p> <p>Ausschlusskriterien basierend auf Laboranomalien: Folgende Laborparameter führten zum Ausschluss der Patienten:</p> <table border="1" data-bbox="595 1736 1390 1973"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 1736 1042 1780">Parameter</th> <th data-bbox="1042 1736 1390 1780">Testlimit für Ausschluss</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="595 1780 1042 1825">eGFR</td> <td data-bbox="1042 1780 1390 1825">< 30 mL/min/1,73 m²</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1825 1042 1899">ALT</td> <td data-bbox="1042 1825 1390 1899">> 2-fach des oberen Normwerts</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1899 1042 1973">AST</td> <td data-bbox="1042 1899 1390 1973">> 2-fach des oberen Normwerts</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Testlimit für Ausschluss	eGFR	< 30 mL/min/1,73 m ²	ALT	> 2-fach des oberen Normwerts	AST	> 2-fach des oberen Normwerts
Parameter	Testlimit für Ausschluss									
eGFR	< 30 mL/min/1,73 m ²									
ALT	> 2-fach des oberen Normwerts									
AST	> 2-fach des oberen Normwerts									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Bilirubin</td> <td style="text-align: center;">> 1,5-fach des oberen Normwerts</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Hämoglobin</td> <td style="text-align: center;"><10 g/dL (100 g/L)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Triglyceride</td> <td style="text-align: center;">> 600 mg/dL (6,78 mmol/L)</td> </tr> </table> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)</p>	Bilirubin	> 1,5-fach des oberen Normwerts	Hämoglobin	<10 g/dL (100 g/L)	Triglyceride	> 600 mg/dL (6,78 mmol/L)												
Bilirubin	> 1,5-fach des oberen Normwerts																			
Hämoglobin	<10 g/dL (100 g/L)																			
Triglyceride	> 600 mg/dL (6,78 mmol/L)																			
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 34 Ländern in 548 Studienzentren durchgeführt: Argentinien (21), Australien (13), Bosnien und Herzegowina (15), Bulgarien (13), Kanada (17), Kolumbien (7), Kroatien (12), Tschechien (5), Georgien (21), Griechenland (5), Hong Kong (7), Ungarn (13) Israel (14), Italien (9), Republik Korea (9), Lettland (2), Litauen (6), Mexiko (8), Niederlande (2), Neuseeland (4), Philippinen (11), Polen (27), Rumänien, Russland (27), Serbien (7), Slowakei (11), Südafrika (22) Schweden (8), Taiwan (10), Thailand (5), Türkei (3), Ukraine (36), Vereinigtes Königreich (19) und Vereinigte Staaten (US, 143).																		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 den nachfolgenden Behandlungsarmen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ertugliflozin – 5 mg qd • Ertugliflozin – 15 mg qd • Placebo – qd <p>Die Studienmedikation sowie entsprechendes Placebo werden als Tabletten zur oralen Anwendung verabreicht und zusätzlich zur Hintergrundmedikation eingenommen. In jedem Behandlungsarm nehmen die Patienten täglich zwei Tabletten ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg Ertugliflozin-Arm: 1 x 5 mg Ertugliflozin Tablette + 1 x Placebo Tablette entsprechend der 10 mg Ertugliflozin Tablette • 15 mg Ertugliflozin-Arm: 1 x 5 mg Ertugliflozin Tablette + 1 x 10 mg Ertugliflozin Tablette • Placebo-Arm: 1 x Placebo Tablette entsprechend der 5 mg Tablette + 1 x Placebo entsprechend der 10 mg Tablette. <p>Es wird empfohlen, die Studienmedikation täglich morgens und zur selben Zeit einzunehmen.</p>																		
6	Zielkriterien																			
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen)	<p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>Zeitpunkt</th> <th>Zeitfenster</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Screening</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Tag 1, Randomisierung</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Woche 6</td> <td>± 7 Tage</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Woche 12</td> <td>± 7 Tage</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Woche 18</td> <td>± 7 Tage</td> </tr> </tbody> </table>	Visite	Zeitpunkt	Zeitfenster	1	Screening		2	Tag 1, Randomisierung		3	Woche 6	± 7 Tage	4	Woche 12	± 7 Tage	5	Woche 18	± 7 Tage
Visite	Zeitpunkt	Zeitfenster																		
1	Screening																			
2	Tag 1, Randomisierung																			
3	Woche 6	± 7 Tage																		
4	Woche 12	± 7 Tage																		
5	Woche 18	± 7 Tage																		

Item a	Charakteristikum	Studieninformation			
, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten		6	Woche 26	± 7 Tage	
		7	Woche 39	± 14 Tage	
		8	Woche 52	± 14 Tage	
		9	Monat 16	± 1 Monat	
		10	Monat 20	± 1 Monat	
		11	Monat 24	± 1 Monat	
		12	Monat 28	± 1 Monat	
		13	Monat 32	± 1 Monat	
		14	Monat 36	± 1 Monat	
		15	Monat 40	± 1 Monat	
		16	Monat 44	± 1 Monat	
		17	Monat 48	± 1 Monat	
		18	Monat 52	± 1 Monat	
		19	Monat 56	± 1 Monat	
		20	Monat 60	± 1 Monat	
		21	ET/EOS	± 3 Tage	
		Follow-Up	Kontakt 14 Tage nach Behandlung	Follow-Up	
		Notfalltherapie	-	-	
		ET: Early Termination; EOS: End of Study (Ende der Studie)			
		Zielkriterien:			
		Primärer kardiovaskulärer Endpunkt: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des MACE Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall).			
Sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte:					
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Zeit bis zum kardiovaskulären Tod • Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen, Dialyse/Nierentransplantation oder Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels 					
Andere sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte:					
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten von: <ul style="list-style-type: none"> ○ MACE plus ○ Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ○ Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall ○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ○ Einzelkomponenten des MACE Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) 					

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Alle MACE Ereignisse • Gesamtanzahl der kardiovaskulären Tode oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (z. B.: nicht zensiert zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses) <p>Andere nicht-kardiovaskuläre sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline des HbA1c (Woche 18, 52, nachfolgend jährlich) • Anteil der Patienten mit HbA1c < 7 % (53 mmol/mol) und < 6,5 % (48 mmol/mol) zu Monat 12, 24 und 36, danach jährlich • Veränderung zu Baseline des FPG (Woche 18, 52, nachfolgend jährlich) • Zeit bis ein Patient eine glykämische Notfalltherapie während der ersten 18 Wochen der Studie benötigt • Zeit bis zum Beginn einer Insulin Therapie bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung kein Insulin erhielten • Veränderung der Insulin Dosis von Baseline zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich. • Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich. • Veränderung des Körpergewichts zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich • Veränderung von Baseline der eGFR und des Serum Kreatinins zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich. • Veränderung der Albuminurie, gemessen mittels Albumin:Kreatinin Verhältnis, zu Woche 18, Woche 52 und danach jährlich. • Progression der Nephropathie, gemessen mittels der Entwicklung der normalen Albuminurie zu Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie sowie Regression der Albuminurie. <p>Alle CV Ereignisse werden, mit Ausnahme von der Screening-Visite, ab der ersten Visite der doppel-blinden Behandlungsperiode erhoben (inkl. telefonisches Follow-Up). Alle CV Endpunkte während des Phase 2 und Phase 3 Entwicklungsprogramms werden von Mitgliedern eines unabhängigen Endpoint Adjudication Committee (EAC) beurteilt, welche hinsichtlich der Behandlung der Patienten verblindet sind.</p> <p>Die sekundären Endpunkte Körpergewicht, HbA1c und FPG sowie diastolischer/systolischer Blutdruck und Laborchemie werden bei allen Visiten erhoben.</p> <p>Das Monitoring der UE erfolgte über den kompletten Studienzeitraum ab Visite 2.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	

Item a	Charakteristikum	Studieninformation												
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mit zwei Einschlussperioden von jeweils 19 Monaten und einer angenommenen Ereignisrate von 3,5 % pro Jahr, werden insgesamt rund 8.000 Patienten (4.000 pro Kohorte) im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen (15 mg, 5 mg oder Placebo) zugeteilt. Somit sollten rund 714 MACE Ereignisse innerhalb von 5 Jahren (Interimsanalyse) und rund 939 MACE Ereignisse innerhalb von 6,1 Jahren (finale Analyse) ab Studienbeginn auftreten. Diese Berechnungen gehen von einer Withdrawal-Rate von 5 % pro Jahr aus.</p> <p>Die Kalkulationen der Fallzahlen beruhen auf folgenden Hypothesen:</p> <p>Primärer Endpunkt (MACE): $H_0: HR \geq 1,3$ versus $H_1: HR < 1,3$:</p> <p>In der Studie sollte gezeigt werden, dass die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervall (KI) für das HR $< 1,3$ ist. Für jede Analyse wurde die O'Brien-Fleming Alpha Spending Funktion verwendet, um das alpha-adjustierte KI das HR zu berechnen, mit einer 1-seitigen Typ I Fehlerrate von 2,5 % in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheitsmarge von 1,3. Die Interimsanalyse wurde 715 primären MACE Ereignissen von geplanten 939 durchgeführt.</p> <p>Unter der Annahme, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht ($HR = 1,0$), hat die zuvor genannte Anzahl eine Power von mindestens 90 %, um die Nicht-Unterlegenheit von Ertugliflozin gegenüber Placebo (einseitiges α-Level = 0,025) zu bestimmen.</p> <p>Das Auftreten von rund 714 MACE Ereignissen wurde als Zeitpunkt der Interimsanalyse ausgewählt, da eine Nicht-Unterlegenheit mit dieser Anzahl an Events eine Power von $> 80\%$ besitzt und die zugehörige Anzahl an kardiovaskulären Toden oder Hospitalisierungen (z.B.: 442 Ereignisse) ungefähr eine Power von 70 % besitzt um eine 25 %-ige Risikoreduktion dieser Endpunkte zu erfassen.</p> <p>Berechnungen für die sekundären Zielsetzungen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="595 1563 1391 1944"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Fallzahl</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen</td> <td>Interimsanalyse: ≥ 442 Finale Analyse: ≥ 582</td> <td>90 % (angenommene wahre HR = 0,75)</td> </tr> <tr> <td>Kardiovaskulärer Tod</td> <td>Interimsanalyse: ≥ 287 Finale Analyse: ≥ 377</td> <td>83 % (angenommene wahre HR = 0,725)</td> </tr> <tr> <td>Renale Endpunkte</td> <td>Interimsanalyse: ≥ 144 Finale Analyse: ≥ 190</td> <td>79 % (angenommener wahrer HR = 0,65)</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR: Hazard Ratio</p>	Endpunkt	Fallzahl	Power	Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen	Interimsanalyse: ≥ 442 Finale Analyse: ≥ 582	90 % (angenommene wahre HR = 0,75)	Kardiovaskulärer Tod	Interimsanalyse: ≥ 287 Finale Analyse: ≥ 377	83 % (angenommene wahre HR = 0,725)	Renale Endpunkte	Interimsanalyse: ≥ 144 Finale Analyse: ≥ 190	79 % (angenommener wahrer HR = 0,65)
Endpunkt	Fallzahl	Power												
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen	Interimsanalyse: ≥ 442 Finale Analyse: ≥ 582	90 % (angenommene wahre HR = 0,75)												
Kardiovaskulärer Tod	Interimsanalyse: ≥ 287 Finale Analyse: ≥ 377	83 % (angenommene wahre HR = 0,725)												
Renale Endpunkte	Interimsanalyse: ≥ 144 Finale Analyse: ≥ 190	79 % (angenommener wahrer HR = 0,65)												

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Substudie Insulin mit oder ohne Metformin:</u> Unter einer Standardabweichung von 1,0 % und einer „Lost to follow up“ Rate von 10 %, ermöglicht eine Patientenzahl von 450 (150 pro Arm) eine Power von 98 % um einen Unterschied (Ertugliflozin vs. Placebo) von 0,5 % in der Reduktion des Baseline HbA1c zu Woche 18 zu detektieren (2-sided, $\alpha = 0,05$).</p> <p><u>Substudie SU Monotherapie:</u> Unter einer Standardabweichung von 1,0 % und einer „Lost to follow up“ Rate von 10 %, ermöglicht eine Patientenzahl von 170 (56 pro Arm) eine Power von 85 % um einen Unterschied (Ertugliflozin vs. Placebo) von 0,6 % in der Reduktion des Baseline HbA1c zu Woche 18 zu detektieren (2-sided, $\alpha = 0,05$).</p> <p><u>Substudie Metformin mit SU:</u> Unter einer Standardabweichung von 1,0 % und einer „Lost to follow up“ Rate von 10 %, ermöglicht eine Patientenzahl von 260 (86 pro Arm) eine Power von 96 % um einen Unterschied (Ertugliflozin vs. Placebo) von 0,6 % in der Reduktion des Baseline HbA1c zu Woche 18 zu detektieren (2-sided, $\alpha = 0,05$).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse: In der Studie waren 2 Analysen geplant: eine Interimsanalyse und eine finale Analyse. Die Interimsanalyse wurde geplant nachdem mindestens 714 bestätigte primäre MACE Ereignisse und 287 CV Todesfälle in der Studie aufgetreten sind. Die finale Analyse wurde geplant, nachdem mindesten 939 bestätigte primäre MACE Ereignisse, 377 CV Todesfälle Ereignisse, und 582 CV Todesfälle oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie aufgetreten sind.</p> <p>Studienabbruch: Die Studienmedikation konnte aus Sicherheits- oder Verhaltensgründen unterbrochen oder abgesetzt werden. Austritt aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient verlangt einen Austritt aus der Studie • Tod <p>Absetzen der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung in ALT und/oder AST, die die Definition einer medikamenteninduzierter Leberverletzung erfüllt • Nierenfunktion: eGFR < 15 mL/min/1,73 m²; Patienten die Nierenersatztherapie benötigen • Notwendigkeit einer nicht erlaubten Anwendung von Medikamenten • Schwangerschaft • Kenntnis des Prüfarztes oder des Patienten über die Zuteilung der Behandlung
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS)-System vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Den Patienten wird eine spezifische Identifikationsnummer mittels IVRS am Tag der Screening Visite zugeteilt. Die Randomisierung erfolgt an Tag 1 (Visite 2). Die Patienten werden einem der drei Behandlungsarmen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt:</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis zu den einzelnen Behandlungsgruppen betrug 1:1:1. Behandlungsarme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 5 mg Ertugliflozin qd 2. 15 mg Ertugliflozin qd 3. Placebo <p>Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung wie folgt stratifiziert</p> <p><u>Stratifizierung für Patienten die unter dem Original-Protokoll eingeschlossen wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geographische Region (innerhalb der Substudie) • Substudie <p><u>Stratifizierung für Patienten nach Amendment 1 des Studien Protokolls:</u></p> <p>Geographische Region</p>
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 Patienten wurden zufällig einem der drei Behandlungsarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo) zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patienten wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
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 wurde elektronisch mittels IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In der Studie wurde ein Double-Dummy-Verfahren angewandt, damit eine angemessene Verblindung gewährleistet werden konnte. Studienmedikation und Placebo waren vom Aussehen her identisch (runde, weiße Tabletten) Es gab eine Placebo Tablette, die der Größe nach entweder mit der 5 mg Ertugliflozin Tablette oder mit der 10 mg Ertugliflozin Tablette übereinstimmte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention to treat (ITT): Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten (auch bezeichnet als kardiovaskuläre ITT Analysis Set). Es wird zur Analyse der sekundären Endpunkte, andere kardiovaskuläre Endpunkte und der Gesamtmortalität herangezogen. • Full Analysis Set (FAS): Primäre Analysepopulation für glykämische Wirksamkeit und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte. FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine verblindete Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung des Endpunktes während des Erhebungszeitraum hatten. • All participants as Treated (APaT): Die APaT-Population wurde zur Ermittlung der Sicherheitsdaten herangezogen und bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. • FAS_{base}: Definiert als FAS beschränkt auf Patienten mit Baseline Messung. Die Population wird zur Analyse aller Endpunkte einschließlich der Notfalltherapie („including rescue“, IR) in den Sub-Studien verwendet. • All Subjects Treated (AST): Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Population zur Bestimmung der Zeit bis zur Initiation der Notfalltherapie und um Baseline Charakteristika zusammenzufassen. <p><u>Primärer Endpunkt, Haupt-Sekundär Endpunkt und andere kardiovaskuläre Endpunkte:</u> Für den primären kombinierten Endpunkt MACE wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, herangezogen (FAS). Eine</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Intention-to-treat Population wurde definiert (kardiovaskuläre ITT) und zur Analyse der sekundären Endpunkte, andere kardiovaskulären Endpunkte und Gesamtmortalität herangezogen.</p> <p><u>Analyse Population für Nicht-Kardiovaskuläre sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</u> Primäre Analysepopulation war FAS.</p> <p><u>Statistische Analyse Methoden:</u></p> <p><u>Primäre Analyse:</u> Die primäre Analyse verwendet ein stratifiziertes Cox-Proportional Hazards-Modell.</p> <p><u>Analyse der Sekundären Endpunkte:</u></p> <p><u>Sekundäre und andere kardiovaskuläre Endpunkt Analyse:</u> Sekundäre Time-to-event (Zeit-bis-zum-Ereignis) Analysen werden mittels Cox-Modell (Proportional Hazards) analysiert. Alle MACE Ereignisse und Hospitalisierungen aufgrund von Herzversagen oder kardiovaskulärer Tod werden mit Andersen-Gill Modell analysiert.</p> <p><u>Nicht-kardiovaskuläre sekundäre Endpunkte:</u> Veränderungen von Baseline (HbA1c, FPG, Körpergewicht, Blutdruck) werden mittels Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) analysiert. Dichotome Endpunkte (Anteil von Patienten) zu spezifizierten Zeitpunkten werden mittels logistischem Regressions-Modell analysiert.</p> <p><u>Time-to-event Daten:</u> Time-to-event Analysen werden als Anteil der Patienten mit Ereignis, Prozentanteil der Patienten mit Ereignis und jährliche Ereignisrate (%/Jahr) dargestellt. Graphische Zusammenfassungen werden mittels Kaplan-Meier Kurve dargestellt.</p> <p><u>Kategoriale Daten:</u> Nominale Daten werden zusammenfassend als Gesamtzahl sowie als Nummer und Prozentanteil angegeben.</p> <p><u>Binäre Daten:</u> Binäre Endpunkte (Ansprechen; z.B.: Patienten mit HbA1c < 7,0 %) werden mittels logistischem Regressions-Modell analysiert.</p> <p><u>Kontinuierliche Daten:</u> Ein constrained longitudinal data analysis model (cLDA) wird verwendet um den Endpunkt „Veränderung zu Baseline in HbA1c, FPG, Körpergewicht, Blutdruck (systolisch/diastolisch) zu analysieren.</p> <p><u>Zusammenfassung Primärer und Sekundärer Analysen</u> Folgende Analysen wurde in der Hauptstudie (MK-8835-004-01/B1521021) durchgeführt:</p>

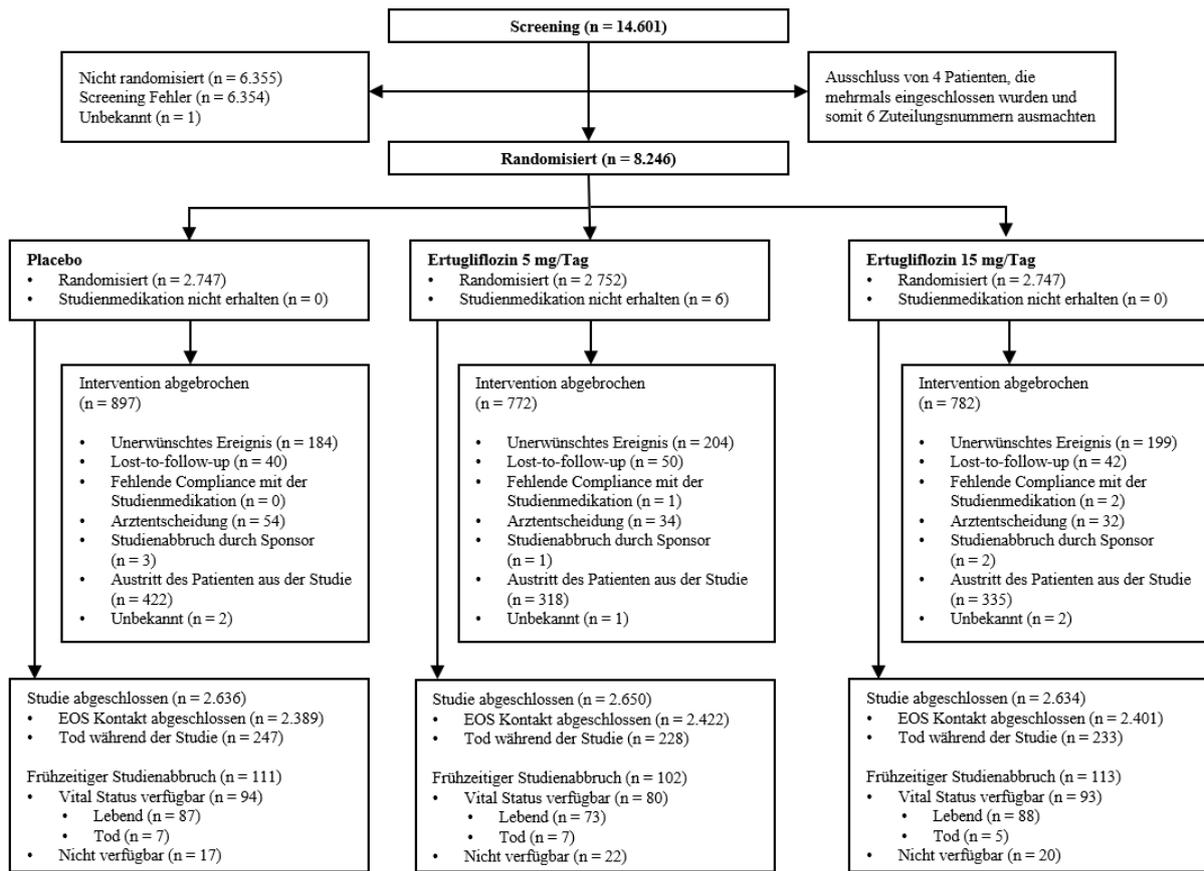
Endpunkt	Analyse Population	Statistische Methode
Veränderung zu Baseline in HbA1c, FPG, Körpergewicht, diastolischer/systolischer Blutdruck (Woche 18)	FAS ER	cLDA
Anteil der Patienten mit HbA1c Zielwert (< 7 %, < 6,5 %) (Woche18)	FAS ER	Logistic Regression
Veränderung zu Baseline in HbA1c, FPG, Körpergewicht, diastolischer/systolischer Blutdruck (Jahr 1, 2, 4))	FAS IR	cLDA
Erstes Auftreten Rettungstherapie	AST	KM, Log-Rank
Beginn Insulin	AST Patienten nicht auf Insulin an Tag 1	KM, Log-Rank
ER: Excluding Rescue; IR: Including Rescue; KM: Kaplan-Meier; TE: Treatment Effect; TP: Treatment Policy		
Folgende Analysen wurde in den Substudien durchgeführt:		
Veränderung zu Baseline	Analyse Population	Statistische Methode
Veränderung zu Baseline in HbA1c, FPG, Körpergewicht, diastolischer/systolischer Blutdruck (Woche 18)	FAS ER/TE	cLDA
	FAS ^{base} IR/TP	ANCOVA
Anteil der Patienten mit HbA1c Zielwert (< 7) (Woche 18)	FAS ER	Logistic Regression
ER: Excluding Rescue; IR: Including Rescue; KM: Kaplan-Meier; TE: Treatment Effect; TP: Treatment Policy		
Analyse der Sicherheit:		
Zur Analyse der Sicherheit wird die APaT Population herangezogen.		
Die Sicherheitsanalysen erfolgten nach einem abgestuften Ansatz (3-tier approach). UEs wurden in eine der 3 Stufen eingeteilt. Die einzelnen Stufen unterschieden sich hinsichtlich der durchgeführten Analysen. Sicherheitsparameter oder UE von besonderem Interesse.		
Tier-1 Ereignisse: Für diese Ereignisse werden der Anteil der Patienten mit UEs (%), Risikodifferenz, 95 %-KI und P-Wert dargestellt. Analyse erfolgt mittels Miettinen and Nurminen (M&N) Methode. Tier-1 Ereignisse beinhalten UEs im Zusammenhang mit Harnwegsinfektion, genitale Pilzinfektionen, symptomatische Hypoglykämie und Hypovolämie,		
Tier-2 Ereignisse: Für diese Ereignisse werden der Anteil der Patienten mit AE (%), Risikodifferenz und das 95 %-KI dargestellt Analyse erfolgt		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels Miettinen and Nurminen (M&N) Methode. Tier-2 Ereignisse sind alle UEs, die nicht unter Kategorie Tier-1 fallen.</p> <p>Tier-3 Ereignisse: Tier-3 Ereignisse sind alle UEs die nicht Tier-1 oder Tier-2 sind. Inzidenzen innerhalb der Gruppe werden dargestellt.</p> <p>Folgendes wird zur Sicherheit erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämie • Labor Parameter • Vital Zeichen • Elektrokardiogramme (EKGs)
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Die Analyse des MACE Endpunktes und der sekundären Endpunkte erfolgte für folgende Subgruppenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Herkunft • Ethnizität • Kategorie der chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease (CDK), basierend auf der eGFR zu Baseline: (< 60, 60 bis < 90, und ≥ 90 mL/min/1,73 m²) • Vorgeschichte eines Herzversagens • Baseline HbA1c (< 8,5 und ≥ 8,5 %) • Baseline BMI (< 30 und ≥ 30 kg/m²) • Einnahme von Begleitmedikation (Statine, Ezetimib, Acetylsalicylsäure/ Antitrombozyten-Medikament, Diuretika, Beta Blocker, Kalziumkanalblocker, Mineralocorticoid Rezeptor-Antagonisten, Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) Blocker, Insulin, Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren, Metformin, SU und Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Antagonisten <p>Für die 3 Substudien werden Subgruppen Analysen für den primären Endpunkt (Unterschied vom Baseline HbA1c Wert zu Woche 18) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Alter (≤ oder ≥ medianes Alter) • Baseline HbA1c (kategorisiert als ≤ oder > Median und < 8,0 %, ≥ 8,0 % bis < 9,0 %, und ≥ 9,0 %), • Anti-Diabetes Medikation zum Zeitpunkt der Randomisierung (Insulin Monotherapie oder Insulin mit Metformin (nur bei der Insulin mit/ohne Metformin Substudie))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Subgruppenanalyse bei Patienten mit Stadium 3A chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) (45 < Baseline eGFR < 60):</u></p> <p>Für die Studie werden Subgruppenanalysen für die Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied zum Baseline HbA1c und FPG zu Woche 18, • Anteil der Patienten mit HbA1c < 7 % zu Woche 18; • ausgewählte Sicherheitsendpunkte bei Patienten mit Stadium 3A CKD zu Baseline.
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	<p>a) Randomisierte Patienten:</p> <p>Placebo: 2747 Ertugliflozon (5 mg): 2752 Ertugliflozin (15 mg): 2747</p> <p>b) Randomisiert und behandelt:</p> <p>Placebo: 2745 Ertugliflozon (5 mg): 2746 Ertugliflozin (15 mg): 2747</p> <p>c) CV FAS Population</p> <p>Placebo: 2745 Ertugliflozon (5 mg): 2746 Ertugliflozin (15 mg): 2747</p> <p>Details siehe Flussdiagramm.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	<p>Erste Visite des ersten Patienten: 13. November 2013 Letzte Visite des letzten Patienten: 27. Dezember 2019</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ABI: Resting Ankle/brachial index (Knöchel-Arm-Index); AHAs: Anti-hyperglycemic Agent (blutzuckersenkende Therapie); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; APaT: All patients as Treated; AST: All Subjects Treated; BMI: Body Mass Index; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CSP: Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll); CV: cardiovascular (kardiovaskulär), dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; EAC: Endpoint Adjudication Committee; eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EOS: End of Study (Ende der Studie); EKG: Elektrokardiogramm; ER: Excluding Rescue; FAS: Full Analysis Set; FPG: fasting plasma glucose (Nüchtern-Plasma-Glukose); HbA1c: Hämoglobin A1c; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; HR: Hazard Ratio; IEC: Institutional Ethics Committees; IRB: Institutional review Boards; IR: Including Rescue; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; L: Liter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, mg: Milligramm; mL: Milliliter, mmol: Millimol; mmHg: Millimeter Quecksilber; M&N: Miettinen and Nurminen Methode oz: Flüssigunze; qd: once daily (quaque die); SGLT-2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoffe (Sulfonylharnstoffe); T2DM: Typ-2 Diabetes Mellitus; TE: Treatment Effect; TP: Treatment Policy; UE: Unerwünschtes Ereignis; V: Visite</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



EOS: End of Study (Ende der Studie)

Abbildung 4-35: Flow-Chart gemäß CONSORT zur Studie VERTIS CV

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 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease, the VERTIS CV Study	P004 CSR
Full Clinical Study Report - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease, the VERTIS CV Study (Glycemic sub-study results from subjects receiving metformin with sulfonylurea)	P004 CSR
Clinical Protocol – Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease, the Vertis CV Study	P004 CSP
Statistical Analysis Plan Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess cardiovascular outcomes following treatment with ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in subjects with type 2 diabetes mellitus and established vascular disease	P004 SAP

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 multizentrische, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:

In der Studie VERTIS CV waren sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet. Die Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde elektronisch durch ein IVRS (Interactive Voice Response)-System vorgenommen. Die Patienten wurden zufällig einem der drei Behandlungsarme (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo) zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patienten wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie waren sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird mit „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt: Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ wird mit „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Kardiale und zerebrale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kardiale und zerebrale Morbidität“ wird mit „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Renale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Renale Morbidität“ wird mit „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Weitere Morbiditätsendpunkte (Veränderung des HbA1c-Wertes, Veränderung des Körpergewichts, Veränderung des systolischen Blutdrucks, Zeit bis zum Beginn einer Insulintherapie, Hypoglykämien, Mikrovaskuläre Ereignisse [Retinopathie, Neuropathie])

Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Weitere Morbiditätsendpunkte“ wird mit „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI))

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde eine doppelte Verblindungstechnik angewandt. Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt sowie die Mitarbeiter des Sponsors, die in die Behandlung oder klinische Auswertung des Patienten involviert waren, waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird mit „niedrig“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.