Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 42
4.2.1 Fragestellung 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 44
4.2.3 Informationsbeschaffung 46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 49
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 52
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika EMPEROR-Preserved 53
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte 54
4.2.5.2.2.1 Mortalität 54
4.2.5.2.2.2 Morbidität 55
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand 67
4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen 72
4.2.5.2.3 Statistische Analysen 73
4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden 73
4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen 77
4.2.5.3 Meta-Analysen 78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 91
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 92

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 94
4.3.1.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation EMPEROR-Preserved ... 98
4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 121
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 122
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 123
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 125
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 125
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 131
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand ... 155
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen ... 185
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 199
4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved ... 201
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved ... 221
4.3.1.3.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ... 277
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 279
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 279
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 279
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 279
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 280
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 280
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 280
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 283
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 283
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 284
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 285
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 285
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 286
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 287
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 287
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 287
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 288
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 288
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 288
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 289
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 289
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 289

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 289
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 291
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 316
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 317
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 317
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 317
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 317
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 317
4.6 Referenzliste ... 319
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 332
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 336
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 339
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 342
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 354
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 375

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin – EMPEROR-Preserved Studie 19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 45
Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte Operationalisierungen zum KCCQ 69
Tabelle 4-4: Im Dossier dargestellte Operationalisierungen zu EQ-VAS 71
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Preserved 99
Tabelle 4-13: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved 101
Tabelle 4-14: Antihypertensive Therapie in der Studie EMPEROR-Preserved 106
Tabelle 4-15: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Preserved 108
Tabelle 4-16: Herzrhythmusbezogene Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Anamnese in der Studie EMPEROR-Preserved 110
Tabelle 4-17: Herzfrequenzwerte im Studienverlauf für Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Anamnese – EMPEROR-Preserved 112
Tabelle 4-18: Antidiabetische Therapie in der Studie EMPEROR-Preserved 114
Tabelle 4-19: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (alle Patienten und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Preserved 115
Tabelle 4-20: Therapieanpassungen der diuretischen Therapie im Studienverlauf – EMPEROR-Preserved 117
Tabelle 4-21: Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Preserved 119
Tabelle 4-22: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in der Studie EMPEROR-Preserved 119

Tabelle 4-23: Übersicht über die Analysepopulationen – EMPEROR-Preserved 120
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte – EMPEROR-Preserved 123
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität 128
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPEROR-Preserved 130
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkten zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität 131
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität aus EMPEROR-Preserved 134
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen 139
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPEROR-Preserved 141
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität 143
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität aus EMPEROR-Preserved 146
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Entwicklung eines Diabetes mellitus 148
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entwicklung eines Diabetes mellitus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Entwicklung eines Diabetes mellitus aus EMPEROR-Preserved 149
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Renale Morbidität 150
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Renale Morbidität aus EMPEROR-Preserved 152
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Neigung der eGFR aus EMPEROR-Preserved 154
Tabelle 4-45: Operationalisierung von KCCQ 155
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für KCCQ aus EMPEROR-Preserved 158

Tabelle 4-48: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden 159
Tabelle 4-49: Verteilung der Werte für KCCQ zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved 161
Tabelle 4-50: Ergebnisse für KCCQ-Summenscores (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved 162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der KCCQ-Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS, KCCQ-TSS) an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved 164
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der KCCQ-Domänenscores an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved 165
Tabelle 4-53: Deskriptive Werte der KCCQ-Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS, KCCQ-TSS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved 166
Tabelle 4-54: Deskriptive Werte der KCCQ-Domänenscores im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved 169
Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-VAS 176
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EQ-VAS aus EMPEROR-Preserved 178
Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden 179
Tabelle 4-59: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved 180
Tabelle 4-60: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved 181
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-VAS an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved 182
Tabelle 4-62: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved 183
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 185
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-66: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term 190
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus EMPEROR-Preserved 192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPEROR-Preserved 194
Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved 201
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 219

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Mortalität 221
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPEROR-Preserved 223
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Morbidität 224
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPEROR-Preserved 229
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR 233
Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand 235
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPEROR-Preserved 244
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse 257
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE 259
Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu präspezifizierten UE-Konzepten 261
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu präspezifizierten UE-Konzepten 264
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu UE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT) 267
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für UE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT) 272
Tabelle 4-84: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen 279
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 280
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 281
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 281
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 282
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 282
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 284
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 285
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 285
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 286
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 288

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 288
Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität 293
Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität 296
Tabelle 4-98: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität 299
Tabelle 4-99: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand 302
Tabelle 4-100: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE 308
Tabelle 4-101: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Empagliflozin im Vergleich zur zVT 314
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 316
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Preserved .. 355
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPEROR-Preserved 376

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Domänen und Summenscores des KCCQ 68
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Abbildung 3: Design der Studie EMPEROR-Preserved 99
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 130
Abbildung 5: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko) 136
Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 136
Abbildung 7: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse) 137
Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 137
Abbildung 9: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Intensivierung der Diuretika-Therapie (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 138
Abbildung 10: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse) 138
Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 142
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache 142
Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 147
Abbildung 14: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko) 154
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-OSS 168
Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-CSS 168
Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-TSS 169
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptom-Häufigkeit“ 172
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptom-Schwere“ 172
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Körperliche Einschränkung“ 173

Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Lebensqualität“ 173
Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Soziale Einschränkung“ 174
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Selbstwirksamkeit“ 174
Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptomstabilität“ 175
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt EQ-VAS 184
Abbildung 26: LVEF 7-Kategorien-Auswertung für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ (operationalisiert als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF*) [120] 278
Abbildung 27: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Preserved 374

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
BIcMQ	BI-customised MedDRA Query
BMI	Body-Mass-Index
CCU	Coronary Care Unit
CEC	Clinical Event Committee (Bewertungskomittee für klinische Ereignisse)
$(CKD\text{-}EPI)_{cr}$	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator)
CRT-P	Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker (kardiale Resynchronisationstherapie mit Pacer)
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-forschung e.V.
DHL	Deutsche Hochdruckliga e.V.
DMC	Data Monitoring Committee
DMP	Disease-Management-Programm
eCRF	Elektronischer Case Report Form
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of Treatment (Ende der Behandlung)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala
ESC	European Society of Cardiology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HgB	Hämoglobin
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HHF	Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LVAD	Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m^2	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MCAR	Missing Completely at Random
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. a.	Nicht zutreffend
n. b.	Nicht berechnet
NPG	Nüchternplasmaglukose
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OR	Odds Ratio
OSS	Overall Summary Score
pAVK	peripheral artery disease (peripheren arteriellen Verschlusskrankheit)

Abkürzung	Bedeutung
pg	Pikogramm
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PJ	Patientenjahre
qd	Quaque die (täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
RS	Randomised Set
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Upper limit of normal (Obergrenze des Normalwerts)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Am 3. März 2022 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung für Empagliflozin (Jardiance®) in der Indikation Herzinsuffizienz erweitert. Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante neue Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des Anwendungsgebietes von „Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ zu „Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz“. Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbegründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von >40%. Im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung wird das neue Anwendungsgebiet als chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und der Abkürzung HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) bezeichnet [1].

Fragestellung

Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Empagliflozin *(Intervention)* bei erwachsenen Patienten[1] mit symptomatischer, chronischer HFpEF *(Patientenpopulation)* im Vergleich zu einer dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome (*zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]*). Die Nutzenbewertung basiert auf randomisierten kontrollierten Studien *(Studientypen)* in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen *(Endpunkte).*

Anders als für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) existieren für Patienten mit HFpEF derzeit keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel. Die Evidenzlage für die Behandlung der HFpEF ist insgesamt sehr limitiert, da Patienten mit HFpEF von den meisten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden. In den bislang durchgeführten randomisierten Studien konnte für keinen der untersuchten Wirkstoffe ein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden. Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage orientieren sich die Therapieempfehlungen der Leitlinien daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten [2].

Aus dem Fehlen spezifischer prognoseverbessernder Therapieoptionen ergibt sich der besonders hohe therapeutische Bedarf für Patienten mit HFpEF.

[1] Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

Die Herzinsuffizienz ist seit Jahren eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und der häufigste Grund für eine Krankenhausaufnahme (siehe Modul 3). Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt. Dabei verschlechtern insbesondere eine chronische Nierenerkrankung und Diabetes mellitus Typ 2 die Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten. Weitere typische kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bei Patienten mit HFpEF sind Hypertonie und Vorhofflimmern. Daneben spielen nicht-kardiale Erkrankungen – auch aufgrund des durchschnittlich höheren Alters der Patienten – eine größere Rolle als bei Patienten mit HFrEF. Chronische Atemwegserkrankungen oder Adipositas sind typische Komorbiditäten bei Patienten mit HFpEF.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden besonders unter Ödemen, Atemnot, Leistungseinschränkungen und Müdigkeit. Die Symptome können die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Daher stellen neben der Senkung der Mortalität, der Reduktion von Hospitalisierungen, der Verlangsamung der Progression insbesondere auch die Milderung der Symptome, Erhalt oder Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wichtige Therapieziele für Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Ein weiteres, wichtiges Therapieziel insbesondere auch im Hinblick auf die Verbesserung der Prognose ist, die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten positiv zu beeinflussen.

Aufgrund seiner pleiotropen positiven kardialen, renalen und metabolischen Effekte kann Empagliflozin über die Herzinsuffizienz-spezifische Wirksamkeit hinaus auch häufige Begleiterkrankungen der HFpEF wie chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 gesamthaft günstig beeinflussen und stellt somit einen übergreifenden Behandlungsansatz dar.

Mit Empagliflozin steht nun erstmals eine zugelassene prognoseverbessernde medikamentöse Therapie für Patienten mit HFpEF zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund hat die EMA in ihrem Beurteilungsbericht zur Verlängerung der Marktexklusivität geschlussfolgert, dass mit Empagliflozin ein wesentlicher klinischer Nutzen im neuen Anwendungsgebiet erreicht wird basierend auf der Verbesserung der Wirksamkeit und einem maßgeblichen Beitrag für die Versorgung von Patienten mit HFpEF [3].

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin wird die Zulassungsstudie EMPEROR-Preserved herangezogen. Die Studie EMPEROR-Preserved untersucht Empagliflozin gegenüber einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer HFpEF und lässt damit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Außer der EMPEROR-Preserved Studie wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der EMPEROR-Preserved Studie handelt es sich um eine große multizentrische randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III, die Empagliflozin gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen sowie der Symptome bei erwachsenen Patienten mit HFpEF untersucht. Es wurden 5.988 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klassen II-IV mit erhaltener LVEF >40% eingeschlossen. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme Empagliflozin 10 Milligramm (mg) (N=2.997) und Placebo (N=2.991), wobei eine Stratifizierung nach Diabetesstatus, geographischer Region, LVEF und geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt des Screenings nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert ($(CKD\text{-}EPI)_{cr}$) erfolgte.

Die Studie war ereignisgesteuert und es war geplant, dass alle randomisierten Patienten bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [HHF]) in der Studie verbleiben. Sobald die erforderliche Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts erreicht wurde, wurden alle Patienten gebeten, ihre Visite zu Behandlungsende sowie die Follow-Up Visite 30 Tage nach der Visite zum Behandlungsende durchzuführen.

In der folgenden Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse aus der EMPEROR-Preserved Studie in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen abgebildet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ausgehend von der sehr hohen Aussagekraft der Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Empagliflozin durch beträchtliche Vorteile hinsichtlich der Morbidität (insbesondere Vermeidung von Hospitalisierungen), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bezüglich Nebenwirkungen (insbesondere Reduktion der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ergebnisse).

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin – EMPEROR-Preserved Studie

EMPEROR-Preserved Endpunkt	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamtmortalität	**nicht quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
HR[a]: 1,00 [0,87; 1,15]; p=0,9893	
Kardiovaskulärer Tod	
HR[a]: 0,91 [0,76; 1,09]; p=0,2951	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	
Ergebnisse siehe unter Morbidität	
Morbidität	
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
HR[a]: 0,79 [0,69; 0,90]; p=0,0003	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz HR[a]: 0,71 [0,60; 0,83]; p<0,0001 *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)* HR[a]: 0,73 [0,61; 0,88]; p=0,0009 *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)* HR[a]: 0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0321	
Weitere Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität	
Intensivierung der Diuretika-Therapie *Intensivierung der Diuretika-Therapie* HR[a]: 0,76 [0,67; 0,86]; p<0,0001	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse) HR[a]: 0,73 [0,65; 0,82]; p<0,0001	
KCCQ-CSS, KCCQ-TSS Ergebnisse siehe unter *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*	
Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität	
Gesamthospitalisierungen	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
Hospitalisierung jeglicher Ursache HR[a]: 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0322 *Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)* HR[a]: 0,93 [0,85; 1,01]; p=0,1012 *Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* HR[a]: 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0253	
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität	
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache	
HR[a]: 0,85 [0,77; 0,94]; p=0,0020	
MACE-3	
HR[a]: 0,97 [0,83; 1,13]; p=0,7073	
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	
HR[a]: 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3230	
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	
HR[a]: 1,10 [0,82; 1,47]; p=0,5393	
Transitorische ischämische Attacke	
HR[a]: 0,74 [0,41; 1,32]; p=0,3050	
Vorhofflimmern	
HR[a]: 1,00 [0,77; 1,29]; p=0,9790	
Entwicklung eines Diabetes mellitus	
HR[a]: 0,84 [0,65; 1,07]; p=0,1539	
Renale Morbidität	
Kombinierter renaler Endpunkt	
HR[a]: 0,95 [0,73; 1,24]; p=0,7243	
Akute Nierenschädigung	
HR[a]: 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0193	
Neigung der eGFR	
Differenz: 1,36 ml/min/1,73 m^2 pro Jahr [1,06; 1,66]; p<0,0001	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
Lebensqualität (KCCQ)	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
KCCQ-OSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID) *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,81 [0,74; 0,88]; p<0,0001 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,84 [0,78; 0,92]; p<0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,07 [1,02; 1,13]; p=0,0121 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,12 [1,06; 1,19]; p<0,0001 ***Veränderung um mindestens 15 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,75 [0,65; 0,87]; p=0,0002 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,87 [0,77; 1,00]; p=0,0455 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2962 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0016 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,07 [0,98; 1,17]; p=0,1353 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c] (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0018	
KCCQ-CSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID) *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,86 [0,79; 0,94]; p=0,0005 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0004 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0072 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0085	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Veränderung um mindestens 15 Punkte *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,80 [0,69; 0,92]; p=0,0015 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,78 [0,68; 0,88]; p=0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,03 [0,94; 1,12]; p=0,5808 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,05 [0,99; 1,11]; p=0,1176 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,11 [1,01; 1,22]; p=0,0269 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c] (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,11 [1,04; 1,17]; p=0,0005	
KCCQ-TSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID) *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,82 [0,75; 0,89]; p<0,0001 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,10 [1,04; 1,16]; p=0,0008 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0012 ***Veränderung um mindestens 15 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,0001 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,08 [0,99; 1,18]; p=0,0655 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0002 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,08 [1,00; 1,17]; p=0,0617 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c] (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,11 [1,06; 1,16]; p<0,0001	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	
Veränderung um mindestens 7 Punkte *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,92 [0,84; 0,99]; p=0,0372 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0126 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,05 [0,98; 1,12]; p=0,1454 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,03 [0,96; 1,10]; p=0,4085 ***Veränderung um mindestens 10 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,92 [0,84; 1,00]; p=0,0439 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0152 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,04 [0,98; 1,12]; p=0,1868 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,5649 ***Veränderung um mindestens 15 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[b]: 0,91 [0,81; 1,02]; p=0,0941 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 0,94 [0,84; 1,05]; p=0,2956 *Verbesserung zu Woche 52* RR[b]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2699 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,06 [0,99; 1,14]; p=0,1139 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c]* RR[b]: 1,04 [0,95; 1,14]; p=0,3787 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[c] (mit Ceiling-Korrektur)[d]* RR[b]: 1,04 [0,96; 1,12]; p=0,3091	
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	**beträchtlich**
Gesamtrate RR[e]: 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,5232	Wahrscheinlichkeit: Beleg

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse RR[e]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9756	
Gesamtrate SUE	
Gesamtrate RR[e]: 0,93 [0,88; 0,98]; p=0,0043 *Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* RR[e]: 0,93 [0,87; 0,99]; p=0,0192	
Gesamtrate schwere UE	
Gesamtrate RR[e]: 0,92 [0,85; 1,00]; p=0,0523 *Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* RR[e]: 1,01 [0,90; 1,12]; p=0,8724	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Gesamtrate RR[e]: 1,03 [0,93; 1,15]; p=0,5360	
Präspezifizierte UE und UE nach SOC und PT[f]	
SOC Herzerkrankungen	Vorteil (UE, SUE)
SOC Herzerkrankungen (UE) RR[e]: 0,87 [0,81; 0,94]; p=0,0002 *PT Herzinsuffizienz (UE)* RR[e] : 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001 *SOC Herzerkrankungen (**SUE**)* RR[e]: 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001 *PT Herzinsuffizienz (**SUE**)* RR[e]: 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vorteil (UE, SUE)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE) RR[e]: 0,86 [0,79; 0,93]; p=0,0002 *PT Diabetes mellitus (UE)* RR[e]: 0,67 [0,55; 0,82]; p=0,0001 *PT Hyperurikämie (UE)* RR[e]: 0,63 [0,51; 0,78]; p<0,0001 *PT Gicht (UE)* RR[e]: 0,63 [0,45; 0,87]; p=0,0053 *PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)* RR[e]: 0,60 [0,37; 0,98]; p=0,0386	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
PT Appetit vermindert (UE) RR[e]: 0,55 [0,32; 0,96]; p=0,031 *PT Hypomagnesiämie (UE)* RR[e]: 0,25 [0,12; 0,54]; p=0,0001 *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (**SUE**)* RR[e]: 0,74 [0,56; 0,97]; p=0,0289	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Vorteil (SUE)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE) RR[e]: 0,88 [0,79; 0,97]; p=0,0144 *PT Schmerz in einer Extremität (UE)* RR[e]: 0,60 [0,42; 0,85]; p=0,0034 *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (**SUE**)* RR[e]: 0,70 [0,49; 0,98]; p=0,0393	
SOC Untersuchungen	Vorteil (UE)
SOC Untersuchungen (UE) RR[e]: 0,82 [0,71; 0,95]; p=0,0081	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Vorteil (UE, SUE)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE) RR[e]: 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0003 *PT Anämie (UE)* RR[e]: 0,71 [0,58; 0,89]; p=0,0022 *PT Eisenmangelanämie (UE)* RR[e]: 0,56 [0,35; 0,91]; p=0,0173 *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (**SUE**)* RR[e]: 0,55 [0,36; 0,84]; p=0,0046	
SOC Gefäßerkrankungen	Nachteile (UE) und Vorteil (UE, SUE)
PT Hypotonie (UE) RR[e]: 1,23 [1,02; 1,48]; p=0,0277 *PT Hypertensive Krise (UE)* RR[e]: 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044 *PT Hypertensive Krise (**SUE**)* RR[e]: 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044	
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE)	
RR[e]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0038	
Hypotonie (BIcMQ) (UE)	
RR[e]: 1,21 [1,03; 1,41]; p=0,0187	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE)	
RR[e]: 1,26 [1,03; 1,54]; p=0,0260	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nachteil (UE)
PT Harnwegsinfektionen (UE) RR[e]: 1,30 [1,08; 1,57]; p=0,0056	
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE)	
RR[e]: 1,22 [1,04; 1,43]; p=0,0160	
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE)	
RR[e]: 3,04 [1,88; 4,90]; p<0,0001	
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (**SUE**)	Vorteil (SUE)
RR[e]: 0,76 [0,61; 0,96]; p=0,0198	
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)	Vorteil (UE)
RR[e]: 0,74 [0,58; 0,94]; p=0,0120	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Vorteil (SUE)
*SOC Erkrankungen Atemwege, Brustraum und Mediastinum (**SUE**)* RR[e]: 0,75 [0,59; 0,95]; p=0,0159	
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE) RR[e]: 0,60 [0,44; 0,83]; p=0,0018	
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE)	Nachteil (UE)
RR[e]: 1,44 [1,02; 2,03]; p=0,0358	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Vorteil (SUE)
PT Basalzellkarzinom (UE) RR[e]: 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308	
*PT Basalzellkarzinom (**SUE**)* RR[e]: 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nachteil (UE)
PT Hauteinriss (UE) RR[e]: 1,87 [1,02; 3,42]; p=0,0390	

a: Ein HR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. Details zur Auswertungsmethodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
b: Für „Verschlechterung" zeigte ein RR<1 einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an, für „Verbesserung" entsprechend ein RR>1. Details zur Auswertungsmethodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
c: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).
d: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt „Woche 52" weiterhin >85 Punkte war.

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	

e: Ein RR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an. Details zur Auswertungsmethodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
f: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

BIcMQ: BI-customised MedDRA query; CCU: Coronary Care Unit; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCID: Minimal klinisch relevante Differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Mortalität

Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei Patienten mit HFpEF

Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2019 [4]. Die Sterblichkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist deutlich erhöht. So wird in der Literatur von einer Einjahres- bzw. Fünfjahres-Mortalität bei Patienten mit HFpEF von jeweils 29% bzw. 65% gegenüber 32% bzw. 68% bei Patienten mit HFrEF berichtet [5]. Laut Pocock et al. 2013 [6] war bei Patienten mit HFpEF das Alter ein besserer Mortalitätsindikator als bei Patienten mit HFrEF.

Die gegenüber der HFrEF etwas geringere Mortalität von Patienten mit HFpEF lässt sich auch in den EMPEROR-Studien anhand der Inzidenzen in den jeweiligen Placebo-Armen beobachten. In der Studie EMPEROR-Preserved zeigt sich für die Gesamtmortalität eine Ereignisrate von 6,67 pro 100 Patientenjahre (PJ). Dabei macht die kardiovaskuläre Mortali-tät mit einer Ereignisrate von 3,81 pro 100 PJ 57% der Gesamtmortalität von Patienten mit HFpEF aus. In der EMPEROR-Reduced Studie, die Empagliflozin bei Patienten mit HFrEF untersucht, treten kardiovaskuläre Todesfälle mit einer Ereignisrate von 8,54 pro 100 PJ mehr als doppelt so häufig auf und haben mit 80% einen deutlich höheren Anteil an der Gesamtsterblichkeit (Ereignisrate von 10,71 pro 100 PJ). Dabei war das mittlere Alter der Patienten in der Studie EMPEROR-Preserved um etwa 5 Jahre höher als in der Studie EMPEROR-Reduced (71,9 vs. 66,8 Jahre). Beide EMPEROR-Studien waren nicht für einen Nachweis eines statistisch signifikanten Mortalitätsunterschieds ausgelegt.

In der Studie EMPEROR-Preserved ist für die nicht konfirmatorisch angelegten Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin als im Vergleichsarm zu beobachten (14,1% vs. 14,3% bzw. 7,3% vs. 8,2%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigt

sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin mit einem um 21% geringeren Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben oder eine schwerwiegende Verschlechterung der Herzinsuffizienz zu erleiden.

Morbidität

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen neben der Herzinsuffizienz meist mehrere Grund- und Begleiterkrankungen gleichzeitig vor, die teilweise in Wechselbeziehung mit der Herzinsuffizienz stehen. Sie können die Herzinsuffizienz verschlechtern und eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung notwendig machen [2, 7], aber auch unabhängig von der Herzinsuffizienz zu einer erhöhten Morbidität bei den Patienten führen. Daher ist es geboten, sowohl die Anwendungsgebiets-spezifische Morbidität als auch die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität gesondert zu betrachten und zu bewerten.

Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, bei der die Fähigkeit des Herzens, dem Organismus das benötigte sauerstoffreiche Blut bereitzustellen immer weiter abnimmt und es durch den Rückstau zum Austritt von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe mit Bildung von Ödemen kommt [7]. Für die Patienten bedeutet dies im Alltag, dass sie sich kurzatmig, erschöpft und müde fühlen und ihnen alltägliche Tätigkeiten wie Hausarbeit, Einkaufen gehen, Treppensteigen oder zu Fuß gehen zunehmend schwerfallen. Auch Fuß-, Knöchel- und Beinödeme sowie Atemnot erschweren den Alltag der Patienten [2].

Neben den alltäglichen Belastungen kommt es im Krankheitsverlauf bei vielen Patienten zu einer plötzlichen kritischen Verschlechterung der Symptomatik, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich macht [2]. In Deutschland ist Herzinsuffizienz seit 2006 mit Abstand der häufigste Grund für eine Krankenhauseinweisung [8].

„Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz“ bilden im vorliegenden Anwendungsgebiet die *schwerwiegende* Morbidität spezifisch und valide ab, und stellen im Kontext der Nutzenbewertung einen essentiellen Endpunkt zur Bewertung des therapierelevanten Nutzen bei Patienten mit HFpEF dar.

Übereinstimmend wird die „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (Krankenhausbehandlung oder ambulante Notfallbehandlung) von der EMA als wichtigster Morbiditäts-Endpunkt in klinischen Studien im Anwendungsgebiet empfohlen [9], und der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als patientenrelevanter Endpunkt benannt [10] und in vergangenen Nutzenbewertungen durch den G-BA berücksichtigt [11–13].

Ergebnisse zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität der Studie EMPEROR-Preserved

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität insbesondere über den primären Studienendpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ sowie den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Herz-

insuffizienz“ erfasst. HHF wurden in der Studie EMPEROR-Preserved als Wirksamkeitsendpunkt spezifisch erhoben und von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Darüber hinaus wird zur Betrachtung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität der Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ berichtet. Eine Intensivierung der Diuretika-Therapie kann gegebenenfalls eine Hospitalisierung abwenden. Zudem bildet die Notwendigkeit einer Intensivierung der Diuretika-Therapie eine patientenrelevante symptomatische Verschlechterung ab [14]. Die patientenberichtete Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität wurde in der Studie EMPEROR-Preserved im Rahmen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erfasst. Aus den Fragen zur Schwere und Häufigkeit der Krankheitssymptome Schwellungen (der Füße, Knöchel oder Beine), Müdigkeit und Kurzatmigkeit leitet sich der Total Symptom Score (TSS) ab. Der Clinical Summary Score (CSS) beinhaltet zusätzlich die Beurteilung, in welchem Ausmaß Herzbeschwerden (z. B. Kurzatmigkeit oder Müdigkeit) den Patienten in seiner körperlichen Belastbarkeit im Alltag beeinträchtigt haben.

In den Analysen zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zeigen sich konsistent für alle untersuchten Endpunkte und Operationalisierungen statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Im Folgenden werden die Endpunktergebnisse genauer beschrieben.

Für den primären Endpunkt der EMPEROR-Preserved Studie „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird unter Empagliflozin eine Risikoreduktion von 21% gegenüber Placebo erreicht. Ähnliche Effekte sind für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für alle untersuchten Operationalisierungen zu beobachten: Für die *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* wird sogar eine Risikoreduktion von 29% unter Empagliflozin erreicht. Auch für die weiteren Operationalisierungen *Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte)* sowie für akut lebensbedrohliche Ereignisse, erfasst als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (Intensivstation [ICU]/Coronary Care Unit [CCU])*, wird im Empagliflozin-Arm eine Risikoreduktion von 27% bzw. von 29% gegenüber dem Placebo-Arm erzielt.

Auch für den Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ zeigen sich für beide untersuchten Operationalisierungen signifikante Risikoreduktionen in der gleichen Größenordnung von 24% (Zeit bis zum ersten Ereignis) bzw. 27% (erste und wiederholte Ergebnisse) zugunsten von Empagliflozin. Für die patientenberichteten Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität (KCCQ-CSS, KCCQ-TSS) werden konsistent statistisch signifikant positive Ergebnisse beobachtet (Details siehe Abschnitt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand“).

Insgesamt wird unter Empagliflozin eine deutliche Verringerung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Schweregrade hinweg erreicht – auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse, wie Hospitalisierungen, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen – und damit eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression erzielt.

Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen meist mehrere Begleiterkrankungen gleichzeitig vor, die teilweise in Wechselbeziehung mit der Herzinsuffizienz stehen und die Herzinsuffizienz verschlechtern können, aber auch unabhängig von der Herzinsuffizienz zu einer erhöhten Morbidität bei den Patienten führen [15].

Das Morbiditätsprofil innerhalb der chronischen Herzinsuffizienz ist unterschiedlich, was unter anderem auf das höhere durchschnittliche Alter und den höheren Frauenanteil innerhalb der HFpEF zurückzuführen ist. Während bei Patienten mit HFrEF kardiale Komorbiditäten im Vordergrund stehen, ist bei Patienten mit HFpEF die Prävalenz nichtkardialer Begleiterkrankungen höher [15].

Als kardiale assoziierte Komorbiditäten spielen bei der HFpEF Hypertonie und Herzrhythmusstörungen, insbesondere das Vorhofflimmern, die bedeutendste Rolle. Auch Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit kommen bei vielen Patienten vor. Diese Erkrankungen bringen ein eigenes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Schlaganfall oder Herzinfarkt, mit sich.

Typische nichtkardiale Begleiterkrankungen bei Patienten mit HFpEF sind Diabetes mellitus Typ 2, chronische Niereninsuffizienz, Adipositas und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die teils in Wechselbeziehung mit der Herzinsuffizienz stehen. Aber auch andere chronische Atemwegserkrankungen, Infektionen und onkologische Erkrankungen kommen bei den Patienten häufig vor und können unabhängig von der Herzinsuffizienz zu Krankenhauseinweisungen führen [15].

Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, in klinischen Studien im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz neben der indikationsbezogenen Morbidität auch weitere Endpunkte zur kardiovaskulären, metabolischen und renalen Morbidität sowie zur allgemeinen Morbidität zu erheben und zusätzlich zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zu betrachten.

Gesamthospitalisierungen

In den Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“ gehen alle Hospitalisierungsereignisse unabhängig von ihrer Ursache ein. Dies sind einerseits Herzinsuffizienz-spezifische Ereignisse, die sich als unmittelbare oder – über die Wechselbeziehung zu anderen assoziierten Komorbiditäten – mittelbare Verschlechterung der Herzinsuffizienz manifestieren; andererseits Ereignisse, die mit Begleiterkrankungen im Zusammenhang stehen und unabhängig von der Herzinsuffizienz auftreten können.

Damit bildet der Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“ die allgemeine Morbidität von Patienten übergeordnet und unabhängig vom konkreten Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz ab. Er bietet damit eine sinnvolle zusätzliche Betrachtung und wird von G-BA als patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet benannt [10].

In der Studie EMPEROR-Preserved zeigt sich in den Auswertungen zu „Gesamthospitalisierungen“ für die Operationalisierungen *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache*

oder Tod jeglicher Ursache jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils HR [95%-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]). Für die *Hospitalisierung jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse* ist ein konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Empagliflozin zu beobachten.

Kardiovaskuläre Morbidität

Bei Patienten mit HFpEF stellen kardiovaskuläre Ereignisse einen bedeutenden Teil der Morbidität der betroffenen Patienten dar. Dabei stehen – neben der Verschlechterung der Herzinsuffizienz – insbesondere Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) im Vordergrund. Über die Hälfte der Todesfälle im Anwendungsgebiet ist auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen [16].

Als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der kardiovaskulären Morbidität wurden in Nutzenbewertungsverfahren Myokardinfarkt und Schlaganfall sowohl als Einzelendpunkte als auch in der Kombination mit kardiovaskulärem Tod im kombinierten Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-3 vom G-BA herangezogen [11, 12, 17]. Weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertungsrelevante kardiovaskuläre Ereignisse [10, 12, 18], die wiederum das Risiko für Schlaganfälle erhöhen, sind Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) [19–22] und TIA [23, 24].

Im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz wurde darüber hinaus in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA – bezugnehmend auf den primären kombinierten Endpunkt der Studie DAPA-HF „Kardiovaskulärer Tod, HHF oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz“ – eine Erweiterung des Endpunkts um z. B. nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle empfohlen, um die kardiovaskuläre Morbidität umfassend abzubilden [25, 26].

Für die umfassende Betrachtung eignet sich der in der Studie EMPEROR-Preserved präspezifizierte Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“, der vom Prüfarzt berichtete Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache zusammenfasst. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Empagliflozin (HR [95%-KI]: 0,85 [0,77; 0,94]).

Für die übrigen in der Studie EMPEROR-Preserved zur Untersuchung der kardiovaskulären Morbidität berichteten Endpunkte „MACE-3“, „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“, „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Transitorische ischämische Attacke“ und „Vorhofflimmern“ lässt sich jeweils kein signifikanter Behandlungsunterschied von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie feststellen.

Metabolische Morbidität

Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben, unabhängig von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Komorbiditäten, ein deutlich erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln [27, 28]. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wiederum steigert das Risiko für

die Entwicklung makrovaskulärer und mikrovaskulärer Folgekomplikationen. Die Entwicklung bzw. die Vermeidung oder das Hinauszögern eines Diabetes mellitus stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden der Endpunkt „Entwicklung eines Diabetes mellitus“ präspezifiziert, für den ein numerischer Vorteil für Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie zu beobachten ist.

Renale Morbidität

Bei der Herzinsuffizienz als multisystemische Störung, können auch weitere Organe von einer Unterversorgung mit sauerstoffreichem Blut betroffen sein. So leiden ungefähr 45 bis 64% der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer chronischen Nierenerkrankung, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von <60 ml/min/1,73 m² [29–31]. Die Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz stellt für den Patienten eine weitere Verschlechterung des bereits durch die Herzinsuffizienz eingeschränkten Gesundheitszustands dar. Herz und Niere sind auf vielen Ebenen nuanciert aufeinander abgestimmt und voneinander abhängig [32]. Störungen des einen Organs wirken sich oft akut oder chronisch auf das andere Organ aus, wodurch ein circulus vitiosus entsteht, der das Fortschreiten von Herz- und Niereninsuffizienz beschleunigt. Die frühzeitige Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz bietet somit patienten-relevante Vorteile für Herzinsuffizienz-Patienten.

Der Erhalt der Nierenfunktion hat nicht nur einen unmittelbaren Vorteil im Hinblick auf die Verzögerung einer terminalen Niereninsuffizienz oder der Vermeidung akuter schwerer renaler Ereignisse, sondern stellt auch einen darüberhinausgehenden mittelbaren Vorteil dar. Essentielle lebenswichtige Arzneimittel wie Diuretika zur Behandlung von akuten Erkrankungsereignissen, wie Lungenödemen oder einer akuten Dekompensation, können nur bei ausreichender Nierenfunktion wirksam und sicher eingesetzt werden [33]. Aber auch Medikamente, wie beispielsweise Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), die zur prognoseverbessernden Behandlung von Grunderkrankungen und Komorbiditäten erforderlich sind, können bei einer adäquaten Nierenfunktion ebenfalls länger sicher angewendet werden [34]. Dies spielt insbesondere vor dem Hintergrund der Multimorbidität von Patienten mit HFpEF eine bedeutende Rolle.

In der EMPEROR-Preserved Studie wurde die renale Morbidität durch verschiedene präspezifizierte nierenbezogene Endpunkte untersucht.

- Neigung der eGFR
  Die Abnahme der eGFR über die Zeit (eGFR Slope) wurde in der Studie EMPEROR-Preserved als ein Haupt-sekundärer Endpunkt erhoben.

- Kombinierter renaler Endpunkt
  Der kombinierte renale Endpunkt umfasst schwerwiegende Ereignisse wie chronische Dialyse, Nierentransplantation, eine anhaltende Abnahme der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um mehr als 40% oder eine anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn).

- Akute Nierenschädigung
  Das Auftreten schwerwiegender renaler Ereignisse wurde in der Studie EMPEROR-Preserved als *Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung* (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] Preferred Term nach MedDRA [PT] [„acute kidney injury"]) als Wirksamkeitsendpunkt untersucht.

In den Auswertungen zu renaler Morbidität wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikant geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 1,36 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht. Für den kombinierten renalen Endpunkt ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,73; 1,24]). Das Risiko für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung war im Empagliflozin-Arm statistisch signifikant um 27% geringer als im Placebo-Arm. Dabei handelt es sich bei allen Ereignissen, die als „Akute Nierenschädigung" berichtet wurden um schwerwiegende Ereignisse. Das Ergebnis ist konsistent mit der statistisch signifikanten Risikoreduktion um 24% für das Auftreten *schwerwiegender* Ereignisse von akutem Nierenversagen (narrow SMQ [standardisierte MedDRA-Abfrage]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es im Zeitverlauf zu einer zunehmenden Verschlechterung der Symptomatik und Einschränkung der Leistungsfähigkeit und damit zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten kommt [7]. Entsprechend ist die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität neben klinischen Endpunkten laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz eines der wesentlichen Therapieziele bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [2]. Auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört die Lebensqualität zu den zentralen betrachteten Dimensionen des Nutzens [35].

In der EMPEROR-Preserved Studie wurden die Effekte von Empagliflozin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand anhand entsprechender Patientenfragebögen als patientenberichtete Erhebungen („Patient reported outcomes") erfasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Nutzendimension „Lebensqualität" werden die Responderanalysen zum Overall Summary Score (OSS) des krankheitsspezifischen Fragebogens KCCQ sowie die Responderanalysen zur European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-VAS) herangezogen.

Übergeordnete Aspekte zur Auswertung der patientenberichteten Ergebnisse

Responsekriterien

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen der Endpunkte KCCQ und EQ-VAS herangezogen. Als Responsekriterium werden 5 Punkte und 15 Punkte für den KCCQ zugrundegelegt bzw. 7, 10 und 15 Punkte für die EQ-VAS.

Dabei entspricht das Responsekriterium von 5 Punkten für den KCCQ einer im Anwendungsgebiet etablierten validierten minimal klinisch relevanten Differenz (MCID), die im Einklang mit der Bewertungspraxis des G-BA im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz steht [11, 17]. Als Schwellenwerte für eine klinisch relevante Veränderung der EQ-VAS wurden in früheren Bewertungsverfahren durch den G-BA für den Endpunkt EQ-VAS die Responsekriterien in Höhe von 7 und 10 Punkten herangezogen [36, 37]. Darüber hinaus werden für die Endpunkte KCCQ und EQ-VAS Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (entsprechend jeweils 15 Punkten) vorgelegt.

Erhebungszeitpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunkte KCCQ und EQ-VAS Responderanalysen zu Woche 52 sowie zum geplanten Behandlungsende („Last Value“) durchgeführt.

Für den Endpunkt KCCQ stellt die Erhebung zu Woche 52 den präspezifizierten Erhebungszeitpunkt dar. Zum Endpunkt EQ-VAS wurden keine statistischen Analysen präspezifiziert.

Nach Woche 52 wurde der KCCQ in der geplanten Behandlungsperiode nochmals zum geplanten Behandlungsende erhoben; der Endpunkt European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) wurde zusätzlich zu Woche 100 und zu Woche 148 erhoben. Aufgrund der ereignisgesteuerten Studiendauer kam es designbedingt zu individuell unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern. Um die Lebensqualität über Woche 52 hinaus über einen möglichst langen Zeitraum zu bewerten, wurde in der „Last Value“-Analyse für jeden Patienten der jeweils letzte verfügbare Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode verwendet.

Die Validität beider Analysen wird als hoch bewertet. Da der „Last Value“-Analyse jedoch keine konkrete und einheitliche Beobachtungsdauer zugeordnet werden kann, ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse diesbezüglich eingeschränkt.

Operationalisierung „Verbesserung“ und „Verschlechterung“

Die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität oder des Gesundheitszustands sind wesentliche Therapieziele bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz [2]. Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung. Daher gewinnt – insbesondere mit zunehmender Beobachtungsdauer – die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität oder des Gesundheitszustands an Bedeutung.

In der EMPEROR-Preserved Studie wurden Responderanalysen zur Untersuchung der „Verbesserung“ sowie der „Verschlechterung“ der Lebensqualität präspezifiziert. Methodisch betrachtet beinhaltet die Operationalisierungen der „Verschlechterung“ auch die Betrachtung des Erhalts der Lebensqualität oder des Gesundheitszustands als Komplement, und bildet zusammen mit der Operationalisierung der „Verbesserung“ die Therapieziele vollständig ab.

Daneben spielen methodische Aspekte, wie die Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn, eine Rolle. Die Skalenspannweite des KCCQ und der EQ-VAS beträgt jeweils 0-100 Punkte, wobei ein höherer Punktewert eine höhere Lebensqualität bzw. einen besseren

Gesundheitszustand bedeutet. Daher können Patienten mit mehr als 85 Punkten zu Studienbeginn keine Verbesserung um ≥15 Punkte erreichen („Ceiling-Effekt) und Patienten, mit weniger als 15 Punkten zu Studienbeginn keine Verschlechterung um ≥15 Punkte („Floor-Effekt"). Diese Limitation nimmt mit zunehmender Höhe des Responsekriteriums zu.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden vor dem Hintergrund der Therapieziele, der Progredienz der Erkrankung über die Zeit, der Erkrankungssituation der Patienten und der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn sowohl die Betrachtung der „Verbesserung" (auch unter Berücksichtigung der Ceiling-Korrektur) als auch der „Verschlechterung" *unabhängig voneinander* als *gleichermaßen bewertungsrelevant* erachtet.

Lebensqualität – KCCQ

Bei dem KCCQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen und im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein mehrdimensionales Konstrukt dar, das unter anderem die Dimension körperlicher Beschwerden umfasst [38]. Aus dem KCCQ werden drei Summenscores (Skala jeweils 0-100 Punkte) errechnet: Der OSS, der Clinical Summary Score (CSS) und der Total Symptom Score (TSS).

Der KCCQ-OSS beinhaltet die Domänen der körperlichen Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität und betrachtet damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten umfassend; die Summenscores KCCQ-CSS und KCCQ-TSS bilden Aspekte der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität ab.

Die Ergebnisse zum KCCQ zeigen für alle zum etablierten Responsekriterium von 5 Punkten durchgeführten Analysen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin: Sowohl für alle drei Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und KCCQ-TSS), als auch für beide Operationalisierungen („Verbesserung" und „Verschlechterung") und beide Erhebungszeitpunkte (präspezifizierter Zeitpunkt zu Woche 52 sowie basierend auf dem letzten Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode „Last Value").

Für die zusätzlich zum Responsekriterium von 15 Punkten durchgeführten Auswertungen sind für die Operationalisierung „Verschlechterung" ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für alle Summenscores und zu beiden Erhebungszeitpunkten zu beobachten.

Für die Operationalisierung „Verbesserung" zeigen sich in der Standardanalyse (ohne Ceiling-Korrektur) keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (außer für den KCCQ-CSS zur Erhebung „Last Value"). Unter Anwendung der Ceiling-Korrektur wird jedoch fast durchgängig (außer für den KCCQ-CSS zu Woche 52) statistische Signifikanz erreicht und der Behandlungsvorteil von Empagliflozin sichtbar.

Insgesamt zeigen die durchgeführten Analysen zum KCCQ sehr konsistente statistisch signifikante deutliche Vorteile von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm, sowohl für die Reduktion des Risikos einer relevanten Verschlechterung, als auch für eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gesundheitszustand – EQ-VAS

Mithilfe der visuellen Analogskala des EQ-5D bewertet der Patient gesamthaft seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer skalierten vertikalen Skala mit 100 Punkten („schlechtester denkbarer Gesundheitszustand“ [0 Punkte] bis „bester denkbarer Gesundheitszustand“ [100 Punkte]). Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der EQ-VAS stellt einen etablierten und validen patientenrelevanten Endpunkt dar und wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt [11, 12, 17].

In den zum Endpunkt EQ-VAS durchgeführten Auswertungen zeigen sich für die Verschlechterung um ≥7 Punkte und ≥10 Punkte jeweils statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. Für die Verschlechterung um ≥15 Punkte wird zu Woche 52 eine vergleichbare Risikoreduktion, jedoch keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Für die Verbesserung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) zeigen sich durchgängig konsistente numerische Vorteile, für die jedoch jeweils keine statistische Signifikanz beobachtet werden kann.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension *Nebenwirkungen* werden Auswertungen zu Gesamtraten, Auswertungen zu präspezifizierten Unerwünschte Ereignisse (UE)-Konzepten und Auswertungen nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und PT vorgelegt.
Es wurden jeweils *unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades* sowie *schwerwiegende UE* (SUE) betrachtet. Daneben wurde in der Studie EMPEROR-Preserved auch die Intensität der UE nach einer einfachen Einteilung beurteilt und Auswertungen zu *schweren* UE durchgeführt.

Gesamtraten UE

Die Gesamtraten für UE und für schwere UE waren – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – im Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm etwa gleich groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen. In beiden Behandlungsarmen brachen eine vergleichbare Anzahl an Patienten die Studie aufgrund von UE ab.

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war im Empagliflozin-Arm signifikant geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-65). Der signifikante Vorteil hinsichtlich *schwerwiegender* unerwünschter Ereignisse zeigte sich auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Präspezifizierte UE-Konzepte

In der EMPEROR-Preserved Studie wurden eine Reihe von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) sowie spezifische UE im statistischen Analyseplan präspezifiziert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei der Betrachtung präspezifizierter UE-Konzepte im

Rahmen von klinischen Studien liegt der Fokus auf bereits bekannten Nebenwirkungen und potenziellen Nebenwirkungen, deren Auftreten genauer untersucht werden soll.

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE und SUE diskutiert. Alle Ergebnisse zu präspezifizierten UE sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für das AESI Leberschaden (narrow SMQ) und für *schwerwiegende* Ereignisse des AESI Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (Tabelle 4-67).

Entsprechend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2-Inhibitoren) zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für Empagliflozin für Harnwegsinfektionen (narrow Sub BI-customised MedDRA query [BIcMQ]) und Genitalinfektionen (narrow BIcMQ). Dabei waren für diesbezügliche Ereignisse mit Komplikationen (Harnwegsinfektionen [HWI] mit Komplikationen [BIcMQ], Genitalinfektionen mit Komplikationen [BIcMQ]) jedoch jeweils keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Ebenso war keine signifikante Erhöhung von Akuter Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt), Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ), Sepsis (gemäß Prüfarzt), Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund HWI, Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund HWI oder wegen unbekannter Ursache unter Empagliflozin zu beobachten (siehe Anhang 4-G).

Spezifische UE, die im Empagliflozin-Arm statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auftraten waren Volumenmangel (narrow BIcMQ), Hypotonie (BIcMQ) und Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (Tabelle 4-67). Darüber hinaus traten im Empagliflozin-Arm signifikant mehr Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) auf als im Vergleichsarm, von denen 2,6% (Empagliflozin) gegenüber 1,8% (Placebo) der Patienten betroffen waren.

Für alle anderen untersuchten präspezifizierten UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm.

Insgesamt zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Nachteile für schwerwiegende Ereignisse zu präspezifizierten UE-Konzepten. Die beobachteten Ergebnisse spiegeln das bekannte Nebenwirkungsspektrum von Empagliflozin wider, zeigen darüber hinaus aber auch Vorteile für hepatische und renale Ereignisse.

UE nach SOC und PT

Gemäß der Dossiervorlage wurden UE nach SOC und PT analysiert. Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE und SUE diskutiert. Alle Ergebnisse zu UE nach SOC und PT sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Für die SOC Herzerkrankungen (UE und SUE) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Empagliflozin-Arms. Dies spiegelte sich auch auf PT-Ebene für das Ereignis Herzinsuffizienz (UE und SUE) wider.

Weitere Vorteile für Empagliflozin zeigen sich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE und SUE) sowohl übergeordnet als auch für die zugehörigen Preferred Terms Diabetes mellitus (UE), Hyperurikämie (UE), Gicht (UE), Diabetes mellitus Typ 2 (UE),

Appetit vermindert (UE) und Hypomagnesiämie (UE). Konsistent mit diesen positiven Effekten zeigt sich auch eine signifikante Risikoverringerung für die SOC Untersuchungen (UE).

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, SUE) und dem untergeordneten PT Schmerz in einer Extremität (UE) lassen sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin gegenüber Placebo beobachten.

Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), für die insgesamt eine statistisch signifikante Risikoreduktion sowohl für UE jeglichen Schweregrads als auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten Empagliflozin zu sehen ist, zeigen sich auch für die zugehörigen Preferred Terms Anämie (UE) und Eisenmangelanämie (UE) signifikante Vorteile für Empagliflozin.

Weitere Vorteile für Empagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lassen sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ableiten; dabei zeigt sich für den PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung für jegliche UE ein ebenfalls signifikanter Vorteil.

Darüber hinaus treten unter Empagliflozin bei weniger Patienten hypertensive Krisen auf – sowohl jeglichen Schweregrads als auch schwerwiegender Ausprägung.

Im Empagliflozin-Arm wird zudem bei einer geringen Anzahl an Patienten das Auftreten von Basalzellkarzinomen (UE/SUE) signifikant seltener berichtet.

Nachteile von Empagliflozin gegenüber Placebo sind auf PT-Ebene für die Ereignisse Hypotonie (UE) und Harnwegsinfektionen (UE) zu verzeichnen, sowie für Hauteinrisse (UE), die bei einer geringen Anzahl an Patienten auftraten.

Insgesamt zeigt sich für UE nach SOC und PT ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf Preferred Term-Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EMPEROR-Preserved handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der 44,9% aller Studienteilnehmer in Europa randomisiert wurden und 71,4% in Ländern, die der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) angehören. OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [39]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in der Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der EMPEROR-

Preserved Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPEROR-Preserved Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht, auf deren Grundlage sich grundsätzlich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der HFpEF ableiten lässt.

Die Ergebnissicherheit der Studie EMPEROR-Preserved ist mit insgesamt 5.988 eingeschlossenen Patienten, die aus 23 Ländern in 622 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,15 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit knapp 6.000 eingeschlossenen Patienten ist die EMPEROR-Preserved Studie die bislang größte abgeschlossene RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg, sodass gesamthaft ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bis zur Zulassung von Empagliflozin existierten für Patienten mit HFpEF keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel. Die bisher im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien zeigten für keinen der untersuchten Wirkstoffe einen eindeutigen therapierelevanten Nutzen. Im Gegensatz zur HFrEF fehlen für Patienten mit HFpEF insbesondere prognoseverbessernden medikamentöse Therapien. Daher ist der therapeutische Bedarf sehr hoch.

Zusammenfassend weist Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens auf.

Für die Dimension ***Mortalität*** zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der konsistent mit dem numerischen Vorteil der Mortalitätsendpunkte ist. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Nutzendimension ***Morbidität*** spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in der signifikanten Verbesserung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität wie auch der begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität wider.

Durch die Behandlung mit Empagliflozin wird eine deutliche Verringerung der Herzinsuffizienz-bedingten Morbidität konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Schweregrade hinweg und damit eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse mit intensivmedizinischer Behandlung), einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (KCCQ-CSS/-TSS) und einer Verringerung der symptomatischen Verschlechterung (Diuretika-Intensivierung). Ein verminderter Bedarf an Diuretika schafft zudem eine therapeutische Reserve, die bei später einsetzender Verschlechterung der Erkrankung zum Einsatz kommen kann.

Im Hinblick auf die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität zeigt Empagliflozin signifikante Vorteile hinsichtlich Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulären Hospitalisierungen und der renalen Morbidität (Verlangsamung des Nierenfunktionsverlusts, Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse). Der Erhalt der Nierenfunktion ist eine Voraussetzung, dass essentielle lebenswichtige Arzneimittel wie auch prognoseverbessernde Therapien eingesetzt werden können. Deshalb ist der nephroprotektive Vorteil von Empagliflozin von hohem therapeutischem Stellenwert für die Patienten.

Ereignissen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, liegt eine schwere Verschlechterung der Krankheitssituation zugrunde. Entsprechend werden Hospitalisierungen gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) als schwerwiegende Ereignisse eingestuft. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die eine Diuretika-Intensivierung erfordert, ist für den Patienten spürbar. Ebenso ist eine patientenberichtete Veränderung der Symptome, die mit einem validierten krankheitsspezifischen Instrument erhobenen werden und mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, für den Patienten deutlich spürbar.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie wird unter der Behandlung mit Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen und einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT erreicht. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *Morbidität* als beträchtlich einzustufen.

In der Kategorie ***gesundheitsbezogene Lebensqualität*** folgt der beträchtliche Zusatznutzen von Empagliflozin aus den klinisch relevanten Vorteilen von Empagliflozin gegenüber der zVT basierend auf patientenberichteten Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-VAS). Die Responderanalysen zum KCCQ-OSS belegen durchgängig klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT – unabhängig von der Höhe des untersuchten Responsekriteriums, der Operationalisierung als „Verbesserung“ oder „Verschlechterung“, sowie dem Erhebungszeitpunkt. Die Ergebnisse zum

Endpunkt EQ-VAS zeigen konsistente Ergebnisse, die jedoch nicht durchgängig statistische Signifikanz erreichen. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des allgemeinen Gesundheitszustands, die mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, ist für den Patienten spürbar. Zusammenfassend begründen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie für Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zur zVT. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie ***Nebenwirkungen*** ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der EMPEROR-Preserved Studie ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT. Dies wird insbesondere in der Verringerung der Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse deutlich, für die sich auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt sich in einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie auch in einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und ist gemäß AM-NutzenV in seinem Ausmaß als beträchtlich einzustufen.

Die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent über verschiedene Endpunkte und Endpunktdimensionen hinweg, sodass Aussagen zum Zusatznutzens mit einer sehr hohen Ergebnissicherheit getroffen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion um eine unheilbare und schwerwiegende Krankheit handelt, für die bislang keine medikamentösen Therapien zur Verfügung stand, die einen therapierelevanten Nutzen gezeigt haben, sind die in der EMPEROR-Preserved Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile durch Empagliflozin von höchstem therapeutischem Stellenwert. Mit Empagliflozin steht erstmals eine spezifische, zugelassene und prognoseverbessernde Behandlungsoption für Patienten mit HFpEF zur Verfügung.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Behandlung mit Empagliflozin *(Intervention)* bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion *(Patientenpopulation)* im Vergleich zu einer dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome (*zVT*). Die Nutzenbewertung basiert auf RCT *(Studientypen)* in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen *(Endpunkte)*. Geeignete Studien müssen zudem eine adäquate *Studiendauer* aufweisen und es müssen für eine Bewertung ausreichende Informationen zur Studie und den Studienergebnissen verfügbar sein (*Publikationstyp*).

Patientenpopulation

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des für Empagliflozin (Jardiance®) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ zu „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet“ [1].

Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbegründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF >40% [1]. Im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung wird das neue Anwendungsgebiet als HFpEF bezeichnet.

Intervention

Die Intervention Empagliflozin soll gemäß Fachinformation von Empagliflozin [1] verabreicht werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA für das Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bestimmte zVT lautet: „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ [10].

Endpunkte

Die zu berücksichtigenden Studien sollen gemäß Niederschrift zur G-BA Beratung [10] und AM-NutzenV [35] Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten.

In der Niederschrift hat der G-BA folgende konkrete patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz benannt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität; in der Dimension Morbidität in der vorliegenden Indikation z. B. kardiovaskuläre Ereignisse die Wiederbelebung erfordern, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierungen (Gesamthospitalisierung/aufgrund von Herzinsuffizienz), körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Symptome der Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Schweregrad, sowie Herzrhythmus-Störungen (z.B. [Neu]auftreten von Vorhofflimmern); (gesundheitsbezogene) Lebensqualität mit Empfehlung der Verwendung sowohl eines krankheitsspezifischen Fragebogens (z. B. KCCQ) als auch eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36) sowie Nebenwirkungen (Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen) [10].

Studientyp

RCT stellen, neben systematischen Übersichten von RCT, laut G-BA Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe dar [40] weshalb nur dieser Studientyp berücksichtigt wird.

Studiendauer

Die EMA empfiehlt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten [9]. Weiterhin wurden in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen seitens des IQWiG herangezogen [25, 41, 42] und vom G-BA im zugehörigen Beschluss berücksichtigt [11, 17, 43].

Publikationstyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

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

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

Kriterium	**Einschlusskriterium**		**Ausschlusskriterium**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer HFpEF[a]	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Empagliflozin 10 mg gemäß Fachinformation.	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen: <u>Mortalität</u> • Gesamtüberleben • Kardiovaskuläre Mortalität <u>Morbidität</u> • Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität, z. B. Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz, körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe • Kardiovaskuläre Morbidität • Hospitalisierungen jeglicher Ursache • Renale Morbidität <u>Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand</u> • Krankheitsspezifische Lebensqualität • Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand <u>Nebenwirkungen</u> • Unerwünschte Ereignisse	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studientypen	E5	Randomisierte kontrollierte Studie	A5	Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studien-bericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
				relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
a: definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion >40% HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; mg: Milligramm				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suchen wurden gemäß Vorgaben am 31.01.2022 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank („Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-

Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suchen wurden gemäß Vorgaben am 31.01.2022 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO), Clinical Data (Suchportal der EMA) und AMIS durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Bei der Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende bzw. geplante Studien berücksichtigt. Die Suchstrategien für die Register clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika EMPEROR-Preserved

Die Patienten[6] der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Preserved werden für die vorliegende Fragestellung anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben:

Demographische Charakteristika (siehe Tabelle 4-12)

- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- OECD-Mitgliedsstaat
- Alter (Jahre)

Klinische Charakteristika (siehe Tabelle 4-13)

Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika

- LVEF (%)
- N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) (pg/ml)
- NYHA-Klasse zu Studienbeginn (I; II; III; IV)
- Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz (Jahre)
- Ätiologie der Herzinsuffizienz
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening und/oder strukturelle Herzerkrankung

Weitere klinische Charakteristika

- Bluthochdruck in der Anamnese
- Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule [mmHG])
- Puls (Schläge/Minute)
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Anamnese bzw. zu Studienbeginn
- Hypercholesterinämie in der Anamnese
- eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²)
- Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g)

[6] Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

- Diabetesstatus
- Glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) (%) nach Diabetesstatus
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)
- COPD in der Anamnese

Medikamentöse Therapien zur Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome

Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz bzw. der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Volumenstatus sind in den Tabelle 4-14, Tabelle 4-16, Tabelle 4-18 und Tabelle 4-20 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2019 [4].

Die Sterblichkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist deutlich erhöht. So wird in der Literatur von einer Einjahres- bzw. Fünfjahres-Mortalität bei Patienten mit HFpEF 29% bzw. 65% gegenüber 32% bzw. 68% bei Patienten mit HFrEF [5]. Laut Pocock et al. 2013 [6] war bei Patienten mit HFpEF das Alter ein besserer Mortalitätsindikator als bei Patienten mit HFrEF.

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität stellt einen gemäß AM-NutzenV [35], G-BA Verfahrensordnung [40] und Niederschrift zur G-BA Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet [10] patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Details siehe Tabelle 4-26).

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Kardiovaskulärer Tod

Patientenrelevanz

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist der Großteil der Todesfälle (51 bis 60% in epidemiologischen Studien bzw. ca. 70% in klinischen Studien) auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen [16]. Die kardiovaskuläre Mortalität stellt zudem eine Teilmenge aller betrachteten Todesfälle dar und gilt somit gemäß AM-NutzenV [35], G-BA Verfahrensordnung [40] und Niederschrift zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet [10] als patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde in der Studie EMPEROR-Preserved operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten eines adjudizierten kardiovaskulären Todes (Details siehe Tabelle 4-26).

Der Endpunkt basiert auf adjudizierten Ereignissen. Alle tödliche Ereignisse wurden von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert [44]. Der dargestellte Endpunkt ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der die Fähigkeit des Herzens, dem Organismus das benötigte sauerstoffreiche Blut bereitzustellen immer weiter abnimmt und es durch den Rückstau zum Austritt von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe mit Bildung von Ödemen kommt [7].

Für die Patienten bedeutet dies im Alltag, dass sie sich kurzatmig, erschöpft und müde fühlen und ihnen alltägliche Tätigkeiten wie Hausarbeit, Einkaufen gehen, Treppensteigen oder zu Fuß gehen zunehmend schwerfallen. Auch Fuß-, Knöchel- und Beinödeme sowie Atemnot erschweren den Alltag der Patienten [2].

Neben den alltäglichen Belastungen kommt es im Krankheitsverlauf bei vielen Patienten zu einer plötzlichen kritischen Verschlechterung der Symptomatik. Die Patienten erleben dies beispielsweise als akute Verschlechterung ihrer Atemnot oder ihrer Leistungsfähigkeit oder in Form von starker Erschöpfung (Fatigue), Schwindel oder Ödemen [45]. Dabei stellt eine akute Dekompensation eine akut lebensbedrohliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz dar, die eine sofortige notfallmedizinische Behandlung erforderlich macht. Aufgrund der wechselseitigen Beziehungen und Abhängigkeiten der mit der Herzinsuffizienz assoziierten Erkrankungen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) können kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Faktoren die Erkrankung verschlimmern und eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung notwendig machen [46]. Krankheitsverschlechterungen, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, liegt somit eine schwerwiegende Verschlechterung der Herzinsuffizienz zugrunde.

Patientenrelevanz

Der G-BA hat in der Niederschrift zur Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet u.a. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz als patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte in der Indikation der chronischen Herzinsuffizienz aufgeführt [10]. Entsprechend wurde in vergangenen Nutzenbewertungen der Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz“ durch den G-BA berücksichtigt [11–13]. Einer Hospitalisierung liegt per definitionem ein schwerwiegendes Ereignis zugrunde (§ 4 Absatz 13 Satz 3 AMG), sodass es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Folgekomplikationen handelt.

Bedingt durch den Krankenhausaufenthalt wird zudem die soziale Teilhabe sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten eingeschränkt [47]. Da sich die Erkrankung zunehmend verschlechtert, kommt es mit der Zeit bei vielen Herzinsuffizienz-Patienten in kürzer werdenden Zeitabständen zu akuten Dekompensationen [48]. So ergibt sich aus einer Kohortenstudie eine 1-Jahres-Rehospitalisierungsrate von 66,0% [49]. Dabei führt jede zusätzliche Hospitalisierung mindestens zu einer Verdopplung des Risikos an jeglicher bzw. an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben [50]. Für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigen Studien ein bis zu 5-fach erhöhtes allgemeines bzw. bis zu 6-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko [51, 52]. Die Verringerung von Krankenhaus-einweisungen stellt eines der in der NVL zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz genannten Therapieziele dar [2].

Gleichermaßen werden in der NVL die Milderung von Symptomen, die Verbesserung bzw. der Erhalt der sozialen Teilhabe sowie die Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit als Therapieziele benannt [2]. Dabei werden Symptome wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Erschöpfung und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit von den Patienten als ähnlich gravierende Einschränkung ihres Lebens bewertet, wie Krankenhausaufenthalte [47]. Neben den zuvor genannten Symptomen stellen Flüssigkeitsretentionen ein typisches Symptom einer Herzinsuffizienz dar. Die diesbezügliche Behandlung erfolgt symptomorientiert mit Diuretika, die aufgrund der symptomverbessernden Eigenschaften als unverzichtbar gelten [2]. Jedoch kann die Diuretikatherapie zu einer eingeschränkten Nierenfunktion oder Inkontinenz führen [2]. Ein verminderter Bedarf an Diuretika ist daher erstrebenswert und schafft eine therapeutische Reserve, die bei später einsetzender Verschlechterung der Erkrankung zum Einsatz kommen kann. Dabei kann eine ambulant durchgeführte Intensivierung der Diuretika-Therapie gegebenenfalls eine Hospitalisierung abwenden. Die Notwendigkeit einer Intensivierung der Diuretika-Therapie bildet zudem eine patientenrelevante symptomatische Verschlechterung ab.

Die Symptomatik (Schwellungen der Füße, Knöchel oder Beine; Müdigkeit; Kurzatmigkeit) und die Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Herzinsuffizienz-Beschwerden (z. B. Kurzatmigkeit oder Müdigkeit) wurde in der Studie EMPEROR-Preserved zusätzlich über die symptombezogenen Fragen des krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens KCCQ erfasst. Entsprechend lassen sich aus zugehörigen Summenscores KCCQ-CSS und KCCQ-TSS Aussagen zur patientenberichteten Morbidität ableiten.

Operationalisierung und Validität

Im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bilden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz die indikationsbezogene Morbidität und damit den therapierelevanten Nutzen spezifisch und valide ab und stellen im Kontext der Nutzenbewertung den relevantesten Endpunkt zur Bewertung der krankheitsspezifischen *schwerwiegenden* Morbidität bei Patienten mit HFpEF dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität über folgende Endpunkte bzw. Operationalisierungen erfasst (Details siehe Tabelle 4-29):

- **Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudizierter HHF**

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

  - Neben der Tatsache, dass beide Komponenten für sich betrachtet bereits patientenrelevante Endpunkte darstellen, bestehen zudem bezüglich dieser Komponenten deutliche Zusammenhänge: Die akute Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich macht, stellt ein akut bzw. potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher [53, 54]. Der Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache stellt entsprechend den schlechtesten Ausgang einer HHF dar. Eine HHF führt zudem zu einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko (HR=3,15; 95%-KI: [2,83; 3,50]) [55]. Damit sind beide Komponenten des Endpunkts als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads einzuschätzen, um die diesbezügliche Voraussetzung zur Betrachtung als kombinierter Endpunkt zu erfüllen [56].
  - Laut der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Herzinsuffizienz [9] sind kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulärer oder Gesamt-Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz geeignet, um die Wirksamkeit im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz abzubilden. Beim vorliegend betrachteten kombinierten und a priori definierten Endpunkt ist diese Empfehlung umgesetzt.

  Zusammenfassend stellt der präspezifizierte primäre Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ einen für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Endpunkt dar, da der kombinierte Endpunkt in dieser Form konsistent mit der diesbezüglichen Empfehlung der EMA ist, durch den Endpunkt relevante Therapieziele der NVL abgebildet werden und dessen Komponenten die methodischen Voraussetzungen entsprechend den Kriterien des IQWiG erfüllen.

  Dabei bildet der Endpunkt nicht nur die schwerwiegende Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität ab, sondern stellt – aufgrund seiner engen und unmittelbaren Assoziation mit Mortalität – auch einen relevanten Endpunkt für die Dimension der Mortalität dar.

Der Endpunkt *Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz* wurde für die vorliegende Nutzenbewertung über folgende Operationalisierungen ausgewertet (Details siehe Tabelle 4-29):

- **Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF**

  Die EMA-Leitlinie [9] empfiehlt, zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit hinsichtlich der Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer HHF“, als Teil des primären Endpunkts oder als sekundären Endpunkt in einer klinischen Studien im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz einzuschließen [9]. HHF wurden in der Studie EMPEROR-Preserved präspezifiziert als anlassbezogene Wirksamkeits-Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

- **Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte)**

  Die EMA führt diesbezüglich in ihrer Leitlinie aus, dass die Erfahrung mit Endpunkten, die wiederholte HHF berücksichtigen, begrenzt ist. Jedoch kann der Einschluss von wiederholten Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen unter zusätzlicher Begründung und unter bestimmten methodischen Voraussetzungen als co-primärer Endpunkt in Erwägung gezogen werden, da die Berücksichtigung wiederholter Ereignisse unter bestimmten Voraussetzungen die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gegebenenfalls besser charakterisiert und wiederholte Ereignisse eine große Belastung für die betroffenen Patienten darstellen [9].

  Die Betrachtung von wiederholten HHF stellt daher eine sinnvolle ergänzend Auswertung dar, um zusätzlich die intra-individuelle Dynamik der Herzinsuffizienz abzubilden. Dabei tragen Patienten mit wiederholten Krankenhausbehandlungen stärker zum Gesamtergebnis bei, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

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

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

  Zusätzlich zu einer Krankenhausaufnahme kann die Verschlechterung des Gesundheitszustands von Herzinsuffizienz-Patienten auch eine Behandlung auf einer ICU oder einer CCU erforderlich machen, wenn die Schwere der Dekompensation spezielle Überwachungs- und therapeutische Maßnahmen wie Angebote für kardiale Unterstützungssysteme erforderlich macht. Aufgrund der akut lebensbedrohlichen Situation und der erhöhten Mortalität [57] bilden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig gemacht haben, besonders schwere Krankheitsereignisse ab.

Die beschriebenen Operationalisierungen basieren ausschließlich auf adjudizierten Endpunkt-Ereignissen. In der Studie EMPEROR-Preserved wurden sowohl tödliche Ereignisse als auch nicht-tödliche Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert [44]. Die dargestellten Endpunkte bzw. Operationalisierungen sind daher als valide anzusehen.

Weiterhin erfolgt die Darstellung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität über den Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ für den folgende Operationalisierungen untersucht wurden:

- **Zeit bis zur ersten Visite, bei der eine Intensivierung der Diuretika-Therapie dokumentiert wurde**
- **Auftreten von Visiten, bei denen eine Intensivierung der Diuretika-Therapie dokumentiert wurde (erste und wiederholte).**

Die Intensivierung der Diuretika-Therapie wurde in der Studie EMPEROR-Preserved durch den Prüfarzt im elektronischen Prüfbogen über folgende Frage dokumentiert: „Wurde die Intensität der Diuretika-Therapie seit der letzten Visite verändert?“ Die Antwortmöglichkeiten waren „intensiviert“, „unverändert“, „verringert“, „nicht zutreffend“. Der Endpunkt ist valide, da über die konkrete Fragestellung im Prüfbogen eine objektivierte Erhebung sichergestellt war.

4.2.5.2.2.2.2 Gesamthospitalisierungen

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustandes ab. Der G-BA hat Gesamthospitalisierungen in der Niederschrift zur Beratung im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt aufgeführt [10]. Die Verringerung von Krankenhauseinweisungen stellt eines der in der NVL zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz genannten Therapieziele dar [2].

In den jüngsten Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz hat der G-BA den Endpunkt Gesamthospitalisierungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, die Ergebnisse zum Endpunkt HHF jedoch nicht berücksichtigt [17, 43]. Dabei handelt es sich um Beschlüsse im Anwendungsgebiet der HFrEF; Nutzenbewertungen in der vorliegenden Indikation der HFpEF wurden noch nicht durchgeführt.

Neben der Herzinsuffizienz liegen bei Patienten mit HFpEF meist mehrere Begleiterkrankungen vor. Insbesondere Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, und chronische Nierenerkrankung, aber auch Erkrankungen wie COPD, Schlafapnoe, Lebererkrankungen, Gicht und Krebserkrankungen kommen bei Patienten mit HFpEF, auch aufgrund ihres durchschnittlich höheren Lebensalters, zum Teil häufiger als bei HFrEF-Patienten vor

[58–63]. Aus diesem Grund sind die Ursachen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen unterschiedlich: Während Patienten mit HFpEF ein höheres Risiko für nichtkardiale Komorbiditäten haben, das sich entsprechend in einem höheren Risiko für nichtkardiale Hospitalisierungen niederschlägt, ist das Risiko für kardiale Hospitalisierungen relativ betrachtet geringer als bei Patienten mit HFrEF [15].

Gesamthospitalisierungen stellen einen wichtigen Endpunkt zur Beschreibung der allgemeinen Morbidität dar; zur sensitiven und validen Abbildung der krankheitsspezifischen Morbidität von Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet der HFpEF sind jedoch die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität besser geeignet. Entsprechend empfiehlt die EMA zur Untersuchung der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz in ihrer Leitlinie den Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ zum Nachweis der Wirksamkeit heranzuziehen. Um Hospitalisierungen nichtkardialer Ursache dabei sicher von der Erfassung der HHF auszuschließen, empfiehlt die EMA eine Adjudizierung der HHF-Endpunktereignisse [9].

Daher sind beide Endpunkte, „Gesamthospitalisierungen“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, unabhängig voneinander bei der Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen.

Operationalisierung und Validität

Die Auswertungen zu *Gesamthospitalisierungen* erfolgten in der Studie EMPEROR-Preserved über unterschiedliche präspezifizierte Endpunkte bzw. Operationalisierungen (Details siehe Tabelle 4-32):

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

Die Endpunkte und Operationalisierungen zur *Gesamthospitalisierungen* sind als valide anzusehen, da sie auf den Ereignissen Tod und/oder Hospitalisierungen basieren, die keiner subjektiven Interpretation unterliegen.

4.2.5.2.2.2.3 Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität

Bei Patienten mit HFpEF stellen kardiovaskuläre Ereignisse einen bedeutenden Teil der Morbidität der betroffenen Patienten dar. Dabei stehen – neben der Verschlechterung der Herzinsuffizienz – insbesondere Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und TIA im Vordergrund. Über die Hälfte der Todesfälle im Anwendungsgebiet ist auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen [16].

Patientenrelevanz

Als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der kardiovaskulären Morbidität wurden in Nutzenbewertungsverfahren Myokardinfarkt und Schlaganfall sowohl als Einzelendpunkte als auch in der Kombination mit kardiovaskulärem Tod im kombinierten Endpunkt MACE-3 vom G-BA herangezogen [11, 12, 17]. Diesbezüglich werden stumme Myokardinfarkte nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt und sind aus der jeweiligen Auswertung auszuschließen.

Weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante kardiovaskuläre Ereignisse sind Herzrhythmusstörungen und TIA.

Die Symptome einer TIA können u. a. Seh- und Sprachstörungen, motorische und/oder sensible Ausfälle von Gesicht und/oder Extremitäten umfassen [23]. Nach einer TIA haben die betroffenen Patienten zudem kurz- als auch langfristig ein deutlich erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [23, 24]. TIA sind somit als patientenrelevant zu betrachten und wurden entsprechend in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt [12, 18].

Das Vorliegen eines Vorhofflimmerns ist mit einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer Verschlechterung der kardiovaskulären Symptomatik und der Grunderkrankung sowie einem deutlich erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert [19–22]. Die Entwicklung eines Vorhofflimmerns führt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ca. zu einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos [64]. Das (Neu)auftreten von Vorhofflimmern gilt somit als patientenrelevant und wurde dementsprechend in der Niederschrift zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet [10] aufgeführt.

Im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz wurde darüber hinaus in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin von IQWiG und G-BA – bezugnehmend auf den primären kombinierten Endpunkt der Studie DAPA-HF *Kardiovaskulärer Tod, HHF oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz* – eine Erweiterung des Endpunkts um z. B. nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle empfohlen, um die kardiovaskuläre Morbidität umfassend abzubilden [25, 26].

Operationalisierung und Validität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden neben den in Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1 beschriebenen Endpunkten zur Erfassung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität folgende weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität *a priori* definiert (Details siehe Tabelle 4-35):

- **Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache**

  Der präspezifizierte Endpunkt Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache wurde als *Zeit bis zum ersten Auftreten einer vom Prüfarzt definierten Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache* operationalisiert und erfasst folgende vom Prüfarzt definierten als UE berichteten Ereignisse:

- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Hospitalisierung aufgrund von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder nicht-tödlicher TIA
- Hospitalisierung aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache als Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Schlaganfall
- Kardiovaskulärer Tod, der nicht einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall zugeschrieben wurde

Der Endpunkt umfasst neben Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auch Hospitalisierung aufgrund von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA, sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse mit tödlichem Ausgang. Damit entspricht der Endpunkt der von IQWiG und G-BA geforderten umfassenden Betrachtung der kardiovaskulären Morbidität.

- **MACE-3**

  Der Endpunkt MACE-3 wurde in der EMPEROR-Preserved Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

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

  Abweichend von der Präspezifikation wurden entsprechend der Forderung von IQWiG und G-BA stumme Myokardinfarkte ausgeschlossen.

- **Myokardinfarkt**

  Der Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich) wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts. Abweichend von der Präspezifikation wurden entsprechend der Forderung von IQWiG und G-BA stumme Myokardinfarkte ausgeschlossen.

- **Schlaganfall**

  Der präspezifizierte Endpunkt Schlaganfall (tödlich oder nicht-tödlich) wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls.

- **Transitorische ischämische Attacke**

  Der Endpunkt wurde in der EMPEROR-Preserved Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten TIA.

- **Vorhofflimmern**

  Der Endpunkt wurde in der EMPEROR-Preserved Studie operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines bisher noch nicht diagnostizierten Vorhofflimmerns.

Die dem Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ zugrunde liegenden Hospitalisierungen bzw. Todesfälle unterliegen keiner subjektiven Interpretation und gelten daher als valide.

Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich) und Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich) wurden in der Studie EMPEROR-Preserved von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert [44]. Der kombinierte Endpunkt MACE-3 sowie die einzelnen Komponenten sind daher als valide anzusehen.

TIA wurden in der Studie EMPEROR-Preserved von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert [44], weshalb der Endpunkt als valide anzusehen ist.

Die Operationalisierung des Endpunkts „Vorhofflimmern“ in der EMPEROR-Preserved Studie basiert auf einem Elektrokardiogramm (EKG)-Befund eines Vorhofflimmerns oder auf der Erfassung eines UE durch den Prüfarzt, weshalb der Endpunkt als valide anzusehen ist.

4.2.5.2.2.2.4 Entwicklung eines Diabetes mellitus

Patientenrelevanz

Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben, unabhängig von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Komorbiditäten, ein deutlich erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln [27, 28]. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wiederum steigert das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer (kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [pAVK]) und mikrovaskulärer (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) Folgekomplikationen und ist mit einem 2-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [65]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass HFpEF-Patienten mit einem gleichzeitig vorliegenden Diabetes mellitus im Vergleich zu HFpEF-Patienten ohne gleichzeitigen Diabetes mellitus ein signifikant erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko (HR=1,84; 95%-KI: [1,51; 2,26]; p<0,0001 [66]) und Risiko für kardiovaskulären Tod oder HHF aufweisen (HR=2,0; 95%-KI: [1,70; 2,36]; p<0,0001 [66]). Die Entwicklung bzw. die Vermeidung oder das Hinauszögern eines Diabetes mellitus stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (definiert als HbA1c ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert) bei Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn (Details siehe Tabelle 4-38).

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ab einem HbA_{1c}-Wert ≥6,5% entspricht den diesbezüglichen Empfehlungen aktueller Leitlinien [67, 68] und kann daher als valide angesehen werden.

4.2.5.2.2.2.5 Renale Morbidität

Patientenrelevanz

Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz treten häufig gleichzeitig auf und verschlechtern im Zusammenspiel die Prognose beider Erkrankungen bei den betroffenen Patienten, weil sie sich gegenseitig beeinflussen [69]. Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. eine Verschlechterung der Nierenfunktion stellen bedeutsame prognostische Faktoren bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar: So zeigte eine Meta-Analyse mit über 1 Million Herzinsuffizienz-Patienten, dass eine chronische Niereninsuffizienz bzw. eine Verschlechterung der Nierenfunktion das Mortalitätsrisiko mehr als verdoppelt bzw. fast verdoppelt (OR=2,34; 95%-KI: [2,20; 2,50]; p<0,001 bzw. OR=1,81; 95%-KI: [1,55; 2,12]; p<0,01) [70]. Mehrere weitere Studien belegen für Herzinsuffizienz-Patienten bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung erhöhte Risiken bezüglich Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierungen (jeglicher Ursache und aufgrund Herzinsuffizienz) [31, 71, 72]. Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz bzw. Hypertonie eingesetzten Medikamente, wie ACE-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) oder ARB, die Nierenfunktion beeinträchtigen können [73]. Fachgesellschaften empfehlen aufgrund der beschriebenen Folgekomplikationen einer Verschlechterung der Nierenfunktion die regelmäßige Überwachung nierenbezogener laborchemischer Parameter, um die Sicherheit und eine optimale Behandlung der Patienten zu gewährleisten [69]. Daher ist der Erhalt einer ausreichenden Nierenfunktion insbesondere auch vor dem Hintergrund der Multimorbidität von Patienten mit HFpEF von besonderer Bedeutung, damit notwendige Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen, Symptomen und Risikofaktoren weiterhin wirksam und sicher angewendet werden können [34].

Die klinisch relevante Verschlechterung der Nierenfunktion und die Vermeidung schwerer renaler Ereignisse sind daher unmittelbar patientenrelevant. Entsprechend ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken und die Nierenfunktion zu stabilisieren. Der G-BA hat bereits entsprechende Endpunkte in Nutzenbewertungen berücksichtigt, wie beispielsweise einen kombinierten Endpunkt zur Nierenerkrankung (bestehend aus den Endpunkten *bestätigte anhaltende ≥40%ige Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 ml/min/1,73 m²* [mittels CKD-EPI-Formel], *end-stage-renal-disease* [definiert als Dialyse ≥90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²] sowie *Nierentod*) [74].

Die Verschlechterung der Nierenfunktion (üblicherweise bestimmt anhand der eGFR) steht im Zusammenhang mit der Entwicklung schwerer renaler Morbidität. Im Vergleich zu einer konstanten eGFR konnte für eine 30- bzw. 40-prozentige Reduktion der eGFR ein dramatisch erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium gezeigt werden (HR=9,6; 95%-KI: [7,3; 12,6] bzw. HR=20,3; 95%-KI [14,1; 29,3]) [75]. Vor dem Hintergrund

dieses deutlichen Zusammenhangs wurde in einem Konsensusmeeting der National Kidney Foundation unter Einbeziehung von EMA und Food and Drug Administration (FDA) geschlussfolgert, dass eine (bestätigte) Reduktion der eGFR um >40% ein valides Surrogat für ein Nierenversagen darstellt. Bereits eine (bestätigte) Reduktion der eGFR um >30% stellt für viele Studien einen hinreichend wahrscheinlichen Surrogatendpunkt dar bzw. für einige Studien auch einen validen Surrogatendpunkt [76]. Die Betrachtung derartiger Surrogatendpunkte erscheint zudem vor dem Hintergrund der benötigten langen Beobachtungsdauer bis zum Erzielen einer ausreichenden Anzahl Ereignisse harter Endpunkte als sinnvoll. Dies gilt auch für die Entwicklung der Nierenfunktion über die Zeit (dargestellt als Neigung [„Slope“] der eGFR-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn), die einen starken Prädiktor für zuvor genannte Endpunkte darstellt [77, 78]. Entsprechend dem Konsensusmeeting stellt auch die Reduktion der Neigung der eGFR (im Mittel >0,5-1,0 ml/min/1,73 m²/Jahr) einen validen Surrogat-endpunkt für ein Nierenversagen dar [76].

Entsprechend bilden die in der Studie EMPEROR-Preserved definierten eGFR-basierten Endpunkte der eGFR-Neigung – in Abhängigkeit von der beobachteten Effektgröße – sowie der anhaltenden eGFR-Reduktion um ≥40% als Komponente des kombinierten renalen Endpunkts patientenrelevante renale Morbidität ab. Insbesondere für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (definiert als eGFR <60 ml/min/1,73 m²), welche die Hälfte der EMPEROR-Preserved Studienpopulation ausmacht (49,9%, siehe Tabelle 4-13), kann eine progrediente Abnahme der eGFR eine gravierende Verschlechterung der Nierenerkrankung bedeuten [79]. So bestätigen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie, dass sich die Vorteile zugunsten von Empagliflozin hinsichtlich der eGFR-Neigung in einer statistisch signifikanten Risikoreduktion für *schwerwiegende* renale Endpunkt-Ereignisse abbildet (Endpunkt „Akute Nierenschädigung“, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5 sowie „Akutes Nieren-versagen“ [narrow SMQ], siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2).

Die Vermeidung einer akuten Nierenschädigung ist von hoher Patientenrelevanz, da sie sowohl eine schwerwiegende akute Komplikation darstellt als auch langfristige Risiken und Folgen für den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten hat.

Der akuten Nierenschädigung liegt eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion zugrunde, die unbehandelt zu schweren Symptomen und akut lebensbedrohlichen Zuständen führt. Sie bedarf einer Notfallbehandlung und geht mit einem relevant erhöhten Risiko für schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher. In der Folge kann sich eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln, die mit einer chronischen Dialyse-Behandlung oder einer Nierentransplantation behandelt werden muss, und für die betroffenen Patienten eine einschneidende Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes und ihrer Lebensqualität darstellt [80].

Operationalisierung und Validität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die renale Morbidität über folgende *a priori* definierten Endpunkte untersucht (Details siehe Tabelle 4-41):

- **Kombinierter renaler Endpunkt**

  Der kombinierte renale Endpunkt wurde in der Studie EMPEROR-Preserved operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

  - Chronische Dialyse
  - Nierentransplantation
  - anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%
  - anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn)

  Die Komponenten des kombinierten renalen Endpunkts der EMPEROR-Preserved Studie bilden jeweils eine patientenrelevante Verschlechterung der Nierenfunktion ab. Dabei treten Ereignisse wie Dialyse oder Nierentransplantation in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation nur selten auf. Daher bietet sich die gemeinsame Betrachtung der Ereignisse in einem kombinierten Endpunkt an, um den erwarteten Effekt einer Therapie abbilden zu können [81]. Dem wird in der EMPEROR-Preserved Studie Rechnung getragen, indem der kombinierte renale Endpunkt die oben genannten patientenrelevanten Ereignisse umfasst.

- **Neigung der eGFR („eGFR-Slope“)**

  Die Veränderung der Nierenfunktion wurde in der Studie EMPEROR-Preserved als Haupt-sekundärer Endpunkte durch eine sog. „Slope-Analyse“ (eGFR slope) beurteilt. Diese stellt die Entwicklung der Nierenfunktion über die Zeit dar.

- **Akute Nierenschädigung**

  Der a priori definierte Endpunkt „Akute Nierenschädigung“, wurde in der Studie EMPEROR-Preserved operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten einer akuten Nierenschädigung, erfasst als PT „Acute Kidney Injury“.

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

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

4.2.5.2.2.3.1 Lebensqualität – KCCQ

Patientenrelevanz

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es im Zeitverlauf zu einer zunehmenden Verschlechterung der Symptomatik und Einschränkung der Leistungsfähigkeit und damit zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten kommt [7]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz ist in fortgeschrittenen Stadien vergleichbar mit der von chronischen Hämodialysepatienten [82]. Entsprechend ist die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität neben klinischen Endpunkten laut der NVL Chronische Herzinsuffizienz eines der zentralen Therapieziele [2]. Auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gehört die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu den zentralen betrachteten Dimensionen des Nutzens [35].

Mit dem KCCQ steht im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Verfügung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein mehrdimensionales Konstrukt dar, das unter anderem die Dimension körperlicher Beschwerden umfasst [38]. Innerhalb des KCCQ wird die Herzinsuffizienz-bezogene Morbidität spezifisch erfasst und von den Patienten bewertet.

Der Fragebogen KCCQ beinhaltet 23 Items, mit denen die Selbsteinschätzung der Herzinsuffizienz-Patienten zu Symptomatik, zur Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wird [83, 84]. Dabei werden die folgenden sechs Domänen gebildet:

- Symptome (7 Items):
  Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz, (Schwellungen der Füße, Knöchel oder Beine; Müdigkeit; Kurzatmigkeit).
- Körperliche Einschränkung (6 Items):
  Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten
- Lebensqualität (3 Items):
  Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Deprimiertheit der Patienten ausgehend vom aktuellen Ausmaß der Herzinsuffizienz
- Soziale Einschränkung (4 Items):
  Beeinträchtigungen bei sozialen Aktivitäten (Freizeit, Besuche, Arbeit oder intime Beziehungen) aufgrund der Herzinsuffizienz
- Selbstwirksamkeit (2 Items):
  Wissen des Patienten über Handlungsmöglichkeiten bezüglich der Vermeidung und Vorbeugung von Exazerbationen der Herzinsuffizienz und des Umgangs von auftretenden Komplikationen (nicht enthalten in den Summenscores)

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

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

Aus den Antworten des Patienten werden unterschiedliche Domänen- und Summenscores errechnet. Die Zusammensetzung der einzelnen Domänen- und Summenscores ist in Abbildung 1 dargestellt.

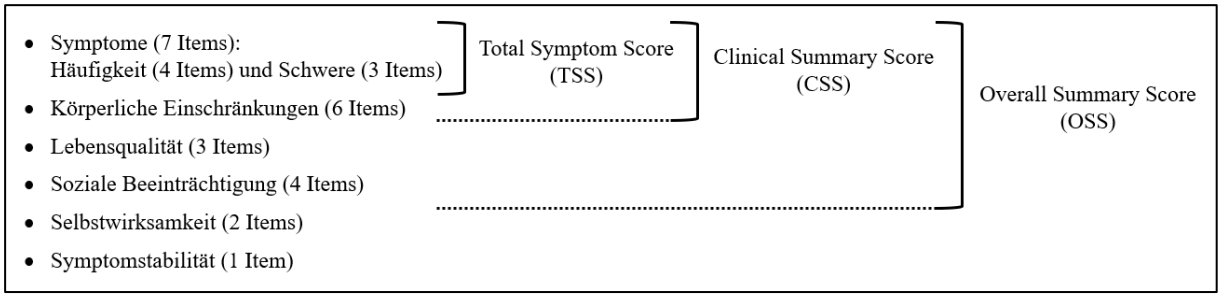


Abbildung 1: Domänen und Summenscores des KCCQ

CSS: Clinical Summary Score; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, bildet der KCCQ-OSS, der die Domänen der körperlichen Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität beinhaltet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten umfassend ab.

Die Summenscores KCCQ-CSS und KCCQ-TSS erfassen die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität: Aus der unmittelbaren Abfrage der Symptomatik (Schwellungen der Füße, Knöchel oder Beine; Müdigkeit; Kurzatmigkeit) wird der KCCQ-TSS errechnet; im KCCQ-CSS wird zusätzlich die Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit im Alltag durch Herzinsuffizienz-Beschwerden (z. B. Kurzatmigkeit oder Müdigkeit) einbezogen. Entsprechend lassen sich aus den Auswertungen zu den Endpunkten KCCQ-CSS und KCCQ-TSS Aussagen zur patientenberichteten Morbidität ableiten.

Die Werte der einzelnen Domänen werden auf einer Skala von 0-100 transformiert. Höhere Werte stehen dabei für eine Verbesserung des Zustands. Die Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und KCCQ-TSS) sind definiert als Mittelwert aus den zugrundeliegenden Domänenscores und umfassen ebenfalls eine Skalenspannweite von 0-100 Punkten.

Als klinisch relevant gilt eine Veränderung des KCCQ-Summenscores um 5 Punkte [85, 86]. Entsprechend wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz eine Responseschwelle von 5 Punkten zur Beurteilung einer klinisch relevanten Veränderung des KCCQ berücksichtigt [11, 17, 43]. Eine Verbesserung des KCCQ-Scores um 5 Punkte ist dabei assoziiert mit einer 10%-igen Reduktion des Risikos an

einer kardiovaskulären Ursache zur versterben bzw. wegen jeglicher Ursache hospitalisiert zu werden. Umgekehrt steigt das Risiko für diese Ereignisse mit jeder Reduktion des KCCQ-Scores um 5 Punkte [85, 87–89].

Aus diesen Gründen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen mit dem präspezifizierten Responsekriterium in Höhe von 5 Punkten zum Nachweis einer klinisch relevanten Veränderung der KCCQ-Summenscores durchgeführt. Darüber hinaus werden Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite vorgelegt.

Operationalisierung und Validität

Der KCCQ ist im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz validiert [38, 83, 90] und wird vom G-BA als geeignetes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erachtet [10].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der KCCQ-OSS zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Aus den Auswertungen zum KCCQ-CSS und KCCQ-TSS lassen sich darüber hinaus Aussagen zur patientenberichteten Morbidität ableiten.

Zur Darstellung des KCCQ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Responderanalysen für die Summenscores KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und KCCQ-TSS durchgeführt (siehe Tabelle 4-3 bzw. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1):

Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte Operationalisierungen zum KCCQ

Analysezeitpunkt	**zu Woche 52[a]**		**„Last Value“[b]**	
Responsekriterium	**5 Punkte (MCID)**	**15 Punkte**	**5 Punkte (MCID)**	**15 Punkte**
Verschlechterung[c]	X	X	X	X
Verbesserung[d]	X	X	X	X
Verbesserung mit Ceiling-Korrektur[e]	---	X	---	X

a: Ersetzung von zu Woche 52 fehlenden Werten mittels LOCF-Methode. Patienten, welche die Behandlung vorzeitig beendet haben, werden in der Auswertung berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).
c: Verschlechterung um ≥5 Punkte bzw. um ≥15 Punkte.
d: Verbesserung um ≥5 Punkte bzw. um ≥15 Punkte.
e: Verbesserung um ≥15 Punkte. Patienten mit >85 Punkten zu Studienbeginn und >85 Punkten zum Erhebungszeitpunkt werden in der Analyse als Responder gewertet

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)

In der für die Studie EMPEROR-Preserved im Studienanalysplan präspezifizierten Responderanalyse für den KCCQ zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde u.a. für verstorbene Patienten der

schlechtestmögliche Wert von „0“ imputiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Abweichend hiervon wurde im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung für zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte der letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (Last Observation Carried Forward [LOCF]) und damit ein tatsächlich für den Patienten beobachteter Wert (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1). Gemäß G-BA Spruchpraxis [91] wird hierdurch die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch für verstorbene Patienten während des Lebens berücksichtigt.

Bei der Betrachtung der Lebensqualität sind unterschiedliche Perspektiven möglich. Sowohl die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, als auch die Vermeidung einer Verschlechterung sind erstrebenswerte Therapieziele. Diese können vor dem Hintergrund der betrachteten Erkrankung und der konkreten Krankheitssituation der Patienten einen unterschiedlichen Stellenwert haben. Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung. Daher gewinnt – insbesondere mit zunehmender Beobachtungsdauer – die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität an Bedeutung.

Methodisch betrachtet beinhaltet die Operationalisierungen der „Verschlechterung“ auch die Betrachtung des Erhalts der Lebensqualität als Komplement, und bildet zusammen mit der Operationalisierung der „Verbesserung“ die genannten Therapieziele vollständig ab.

Vor dem Hintergrund der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-49) und der Progredienz der Erkrankung wurde für die Operationalisierung der Verbesserung um 15 Punkte zusätzliche mit Ceiling-Korrektur analog zur bewertungsrelevanten Analyse in einem Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz durchgeführt [43].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausgehend von den Therapiezielen, der Progredienz der Erkrankung über die Zeit, der Erkrankungssituation der Patienten und der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn sowohl die Betrachtung der „Verbesserung“ des KCCQ (auch unter Berücksichtigung der Ceiling-Korrektur) als auch der „Verschlechterung“ *unabhängig voneinander* als *gleichermaßen bewertungsrelevant* erachtet.

Als stetige Auswertung der Werte über die Zeit wurde eine Analyse mittels eins gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt. Hierbei werden alle Analysezeitpunkte bis einschließlich Woche 52 (Woche 12, Woche 32 und Woche 52) berücksichtigt.

4.2.5.2.2.3.2 Gesundheitszustand – EQ-VAS

Patientenrelevanz

Mithilfe der EQ-VAS des EQ-5D-Fragebogens bewertet der Patient gesamthaft seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer skalierten vertikalen visuellen Analogskala mit 100 Punkten. Dabei reicht die Skala vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte). Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der EQ-VAS stellt einen etablierten und

validen patientenrelevanten Endpunkt dar und wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt [11, 12, 17].

Zur Darstellung des EQ-VAS wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Responderanalysen durchgeführt (Details siehe Tabelle 4-4). Unter Berücksichtigung dessen, dass in früheren Bewertungsverfahren bereits die Schwellenwerte 7 und 10 Punkte durch den G-BA herangezogen wurden [36, 37], wurden ebendiese auch vorliegend verwendet. Darüber hinaus werden Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite vorgelegt.

Operationalisierung und Validität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die EQ-VAS zu Studienbeginn, zu Woche 12, Woche 32, Woche 52, Woche 100, und Woche 148 erhoben. Zudem wurde eine Erhebung am Studienende, sowie 30 Tage nach (regulärem oder frühzeitigem) Ende der Studienbehandlung vorgenommen. Die erhobenen Daten wurden basierend auf ihrem tatsächlichem Erhebungszeitpunkt relativ zur Randomisierung über Analysefenster einem Analysezeitpunkt zugeordnet.

Zur Darstellung des Endpunkts EQ-VAS wurden für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Responderanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-4 bzw. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2):

Tabelle 4-4: Im Dossier dargestellte Operationalisierungen zu EQ-VAS

Analysezeitpunkt	**zu Woche 52[a]**			**„Last Value“[b]**		
Responsekriterium	**7 Punkte**	**10 Punkte**	**15 Punkte**	**7 Punkte**	**10 Punkte**	**15 Punkte**
Verschlechterung[c]	X	X	X	X	X	X
Verbesserung[d]	X	X	X	X	X	X
Verbesserung mit Ceiling-Korrektur[e]	---	---	X	---	---	X

a: Ersetzung von zu Woche 52 fehlenden Werten mittels LOCF-Methode. Patienten, welche die Behandlung vorzeitig beendet haben, werden in der Auswertung berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt. (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2).
c: Verschlechterung um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte bzw. um ≥15 Punkte.
d: Verbesserung um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte bzw. um ≥15 Punkte.
e: Verbesserung um ≥15 Punkte. Patienten mit >85 Punkten zu Studienbeginn und >85 Punkten zum Erhebungszeitpunkt werden in der Analyse als Responder gewertet

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; LOCF: Last Observation Carried Forward

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden für die EQ-VAS keine Responderanalysen präspezifiziert. In den zum Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführten Responderanalysen wurde konsistent mit den Analysen zum KCCQ für zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte der

letzte verfügbare Wert nach Studienbeginn imputiert (LOCF) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1).

Vor dem Hintergrund der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-49), der Progredienz der Erkrankung und in Konsistenz mit der Analyse zum KCCQ wurde für die Operationalisierung der Verbesserung um 15 Punkte zusätzliche eine Analyse mit Ceiling-Korrektur durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ausgehend von den Therapiezielen, der Progredienz der Erkrankung über die Zeit, der Erkrankungssituation der Patienten und der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn sowohl die Betrachtung der „Verbesserung“ der EQ-VAS (auch unter Berücksichtigung der Ceiling-Korrektur) als auch der „Verschlechterung“ unabhängig voneinander als gleichermaßen bewertungsrelevant erachtet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1).

Als Auswertung der stetigen Werte über die Zeit wurde eine Analyse ergänzend mittels MMRM durchgeführt. Hierbei werden alle Analysezeitpunkte bis einschließlich Woche 148 (Woche 12, Woche 32, Woche 52, Woche 100 und Woche 148) berücksichtigt.

4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen stellen gemäß AM-NutzenV [35], G-BA Verfahrensordnung [40] und Niederschrift G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet [10] patientenrelevante Endpunkte dar. Dabei sind gemäß G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet [10] UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE und AESI bzw. prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als SMQ) darzustellen.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde wie folgt operationalisiert (Details siehe Tabelle 4-63):

- Gesamtraten UE
  - UE jeglichen Schweregrads
  - Schwere UE
  - SUE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
  - UE jeglichen Schweregrads
  - Schwere UE
  - SUE

- Präspezifizierte UE-Konzepte
  - AESI
  - Spezifische UE
  - Andere spezifische UE

  jeweils als UE jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE

- UE nach SOC und PT

  jeweils als UE jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden alle UE verblindet erhoben und gemäß internationalem Standard unter Verwendung des etablierten MedDRA Version 23.1 kodiert [44]. Gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E2A [92] wurde eine Bewertung vorgenommen, ob ein Ereignis schwerwiegend („serious“) bzw. hinsichtlich der Intensität schwer („severe“) war. Gemäß Studienprotokoll [93] war ein UE als „severe“ definiert, wenn es als Ursache oder Auslöser für Unfähigkeit zu arbeiten oder alltäglichen Aktivitäten nachzugehen angesehen werden konnte.

Die Erhebung der UE gilt daher als valide.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie EMPEROR-Preserved wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Dabei wurden die Auswertungen entsprechend präspezifizierter Methoden [94] durchgeführt. Abweichungen und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben.

4.2.5.2.3.1 Generelle Methoden

Das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip wurde in den statistischen Analysen zur Wirksamkeit angewendet, indem in der Regel alle randomisierten Patienten („Randomised Set“ [RS]) in die Auswertung eingingen (falls nicht anders angegeben), unabhängig davon, ob Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. In Ausnahmefällen wurden Patienten in modellgestützten Analysen nicht berücksichtigt, falls ein Einschluss aufgrund fehlender Werte in den präspezifizierten Modell-Einflussgrößen nicht möglich war. Darüber hinaus wurden alle verfügbaren Daten bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums (einschließlich „off-Treatment“-Daten während ungeplanter Behandlungsunterbrechungen und nach vorzeitigem Behandlungsabbruch) in den Analysen verwendet. Alle Wirksamkeitsauswertungen erfolgten dabei nach der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden.

Für die Analysen von Endpunkten zu einem festen Zeitpunkt wurde für jeden Zeitpunkt ein Analysefenster definiert. Über diese Fenster wurden Beobachtungen, basierend auf ihrem Erhebungszeitpunkt relativ zur Randomisierung, dem jeweiligen Zeitpunkt zugeordnet. Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt umfassen dementsprechend immer Beobachtungen, die innerhalb eines präspezifizierten Zeitraums um den jeweiligen Zeitpunkt herum erhoben wurden [94].

Die Analysen der UE beruhten auf dem „Treated Set“ (TS), also allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgt hierbei nach der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden.

Ereigniszeitanalysen (Time-to-event)

Ereigniszeitanalysen wurden mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells durchgeführt (unter der Annahme proportionaler Hazards). In diesem Modell wurden die kategoriellen Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus, Geschlecht, sowie die stetigen Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert verwendet. Fehlende Werte für Einflussgrößen wurden für die Analyse durch Cox-Regressions-Modelle mittels präspezifizierter Regeln imputiert. Aus dem Cox-Regressionsmodell wurde als Effektmaß das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert für den Test auf ein HR von 1 herangezogen.

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

- Für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität und spezifische Mortalität (kombinierter Endpunkt oder individuelle Komponente), wurden Patienten ohne das betreffende Ereignis zum letzten Zeitpunkt, an dem das Ereignis bekanntermaßen noch nicht eingetreten war, oder am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
- Für die Gesamtmortalität wurden die Patienten ohne Ereignis zum letzten Zeitpunkt, an dem sie bekanntermaßen noch am Leben waren, oder am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
- Für Endpunkte spezifischer Mortalität, z. B. kardiovaskulärer Tod, wurden dieselben Zensierungsregeln angewendet wie für die Gesamtmortalität. Dabei wurde zusätzlich das Datum des Todes anderer (der nicht spezifischen) Art für die Zensierung berücksichtigt.

Zur Veranschaulichung wurden im vorliegenden Modul 4 die folgenden Ereigniszeitkurven herangezogen: Kaplan-Meier-Kurven und kumulative Inzidenzkurven. Diese wurden in Modul 4 für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation und für Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Joint Frailty Modell

Joint Frailty Modelle [95] wurden für die simultane Analyse von wiederkehrenden und terminalen Ereigniszeiten verwendet. Diese Methode berücksichtigt die Abhängigkeit zwischen den beiden Ereignistypen, wie z. B. „erste und wiederholte Hospitalisierung“ (wiederkehrendes Ereignis) und kardiovaskulärem Tod (terminales Ereignis). Im Dossier wurde der resultierende HR-Schätzer für den Behandlungseffekt für das wiederkehrende Ereignis dargestellt.

Für Joint Frailty Modelle wurden die gleichen Einflussgrößen eingeschlossen wie in den Cox-Regressionsmodellen und es wurden analoge Zensierungsregeln, sowie analoge Regeln für die Imputation von fehlenden Werten der Einflussgrößen angewandt.

Zur Veranschaulichung wurden im vorliegenden Modul 4 Mean Cumulative Function-Kurven als Ereigniszeitkurven herangezogen. Diese wurden in Modul 4 für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation und für Subgruppenanalysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Modell für die eGFR Veränderung

Die Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Neigung (slope) der eGFR-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn wurde auf dem „Treated Set“ mittels Random-Coefficient Model mit „random intercept“ und „random slope“ unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte unter Behandlung („on treatment“, d.h. Werte bis zu 1 Tag nach letzter Studienmedikationseinnahme) ausgewertet. Das Modell schließt die kategoriellen Einflussgrößen Behandlung, Geschlecht, Region, Diabetesstatus, und als stetige Einflussgrößen LVEF, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Zeit, sowie die Interaktionsterme eGFR-Ausgangswert*Zeit und Behandlung*Zeit ein.

Analysen stetiger Variablen mit wiederholten Messungen

Bei stetigen Variablen mit Messwiederholungen wurden die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM modelliert. Die MMRM enthalten die stetigen Einflussgrößen Alter und eGFR-Wert, LVEF, sowie die Interaktionsterme aus Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt, Zeitpunkt*Behandlung, und die kategoriellen Einflussgrößen Geschlecht, geographische Region und Diabetesstatus. Zusätzlich wurde die kategorielle Einflussgröße „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich langen Teilnahmedauer zu adjustieren. Im CTR wurden unterschiedliche Analysen zum Umgang mit fehlenden Werten von verstorbenen Patienten präspezifiziert. Im Kontext des Dossiers wird die präspezifizierte Analyse ohne zusätzliche Imputation (d.h. keine Nullwertimputation) durchgeführt. Über das MMRM wurden für jeden Zeitpunkt adjustierte Mittelwertsdifferenzen mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert ausgegeben.

Zur Veranschaulichung stetiger Größen wurden Mittelwerte +/- Standardfehler im Zeitverlauf graphisch dargestellt.

Responder-Analysen

Responderendpunktvergleiche zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden mittels zweier verschiedener Effektmaße beschrieben:

- Relatives Risiko (RR): wird geschätzt mittels log-linked Poisson-Modell mit robustem Varianzschätzer. Dargestellt werden der Punktschätzer und das 95% KI nach Wald sowie der korrespondierende p-Wert für den Test auf ein RR ungleich 1.
- Odds Ratio (OR): wird geschätzt mittels logistischer Regression und, für den Fall, dass 0% oder 100% der Patienten einer Behandlungsgruppe ein Ereignis hatten, unter Verwendung von Firth‘ Penalized Maximum Likelihood Schätzung. Dargestellt werden der Punktschätzer und das 95% KI nach Wald.

In beiden Arten von Modellen werden die folgenden Einflussgrößen berücksichtigt: die stetigen Einflussgrößen Alter, eGFR (nach CKD-EPI-Formel), LVEF, Ausgangswert zu Studienbeginn des zu modellierenden Endpunkts, sowie die kategoriellen Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetes Status, Geschlecht.

Bei der Definition und Analyse von Responderendpunkten wurde grundsätzlich die LOCF-Methode zur Ersetzung fehlender Werte verwendet. Dabei wurde ein fehlender Wert am relevanten Analysezeitpunkt mit dem letzten verfügbaren, nach Studienbeginn erhobenen Wert imputiert. Dies stellt eine Abweichung von dem in der EMPEROR-Preserved Studie präspezifiziertem Vorgehen dar. Dort wurde für vor Woche 52 verstorbene Patienten, lost-to-follow-up-Patienten und für Patienten, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen haben, grundsätzlich eine Verschlechterung angenommen. Andere fehlende Werte wurden nicht ersetzt und die Patienten entsprechend nicht in der Analyse berücksichtigt.

Analyse von Ereignisdaten (unerwünschte Ereignisse als binäre Endpunkte)

Zum Vergleich der Behandlungen wurden nur unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, die im Zeitraum nach Verabreichung der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt 7 Tage nach der letzten Dosis („treatment emergent“) beobachtet wurden, da spätere Ereignisse als nicht unmittelbar ursächlich zur Behandlung angesehen werden.

Die Häufigkeiten des Eintretens von unerwünschten Ereignissen wurden absolut und prozentual pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der globale Vergleich der Behandlung von Empagliflozin 10 mg gegenüber Placebo erfolgte für die vorliegende Nutzenbewertung mithilfe verschiedener Methoden. Es wurden der p-Wert eines χ^2-Tests, Punktschätzer und 95%-KI für das RR und die OR angegeben. Für die Risikodifferenz wurden asymptotische KI nach Wald berechnet. Bei allen Berechnungen wurde im Falle von Nullzellen in der Kontingenztafel eine Stetigkeitskorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) angewendet. Zum globalen Vergleich der Behandlungen wurde primär das relative Risiko herangezogen. Dabei wurde ein statistisch signifikanter Unterschied als belegt angesehen, wenn der χ^2-Test signifikant auf dem 5%-Niveau war. Falls bei fehlenden Häufigkeiten kein relatives Risiko berechnet werden kann, wird die Risikodifferenz betrachtet.

4.2.5.2.3.2 Subgruppenanalysen

Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären oder Überlebenszeitdaten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, da sonst die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird [56].

Subgruppenanalyse von Wirksamkeitsendpunkten

Für alle modellbasierten Subgruppenanalysen von Wirksamkeitsendpunkten werden die im Abschnitt 4.2.5.2.3.1 beschriebenen Hauptmodelle wie folgt abgeändert:

Es werden prinzipiell dieselben Einflussgrößen wie im Hauptmodell eingeschlossen, zusätzlich wird im Subgruppenmodell die Einflussgröße Subgruppe (wenn nicht bereits im Hauptmodell inkludiert) und eine Interaktion aus Subgruppenmerkmal*Behandlung aufgenommen. Sofern das Subgruppenmerkmal die Kategorisierung einer stetigen Einflussgröße im Hauptmodell darstellt, wird diese stetige Einflussgröße nicht weiter im Subgruppenmodell berücksichtigt. Für die Analyse der Subgruppe OECD wird die Einflussgröße Region im Modell durch OECD ersetzt.

Im Random Intercept- und Random Slope-Modell wird zusätzlich davon abweichend auch noch die 3-fach Interaktion Subgruppenmerkmal*Behandlung*Zeit eingeschlossen.

Bei allen modellbasierten Subgruppenanalysen wurde der p-Wert für den Interaktionstest zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung, zur Identifikation möglicher Effektmodifikationen aus dem jeweiligen Modell berechnet. Bei den Responderanalysen wurde der Interaktionsterm aus dem Poisson-Modell zur Schätzung des RR dargestellt. Der Interaktionstest für Time-to-first-event-Endpunkte beruht auf der Wald-Chi-Square-Statistik des Interaktionseffekts Subgruppenmerkmal*Behandlung aus dem Cox-Regressions-Modell.

Für die ordinalskalierten Merkmale „LVEF zu Studienbeginn“ (3 Kategorien) und „Harnsäurewerte zu Studienbeginn“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5) wurde für die Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten[7] zusätzlich der Interaktions-p-Wert mittels Trendtest berechnet, wie im Studien-Analyseplan für die Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten präspezifiziert. Für das ebenfalls ordinalskalierte Merkmal „Diabetes zu Studienbeginn“ (3 Kategorien, Stratifizierungsfaktor) wurde keine Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wird der Interaktions-p-Wert für alle drei ordinalskalierten Merkmale sowohl mittels Trendtest als auch mittels Standard-Interaktionstest berechnet. Bei ordinalskalierten Merkmalen handelt es sich um Größen, für die möglicherweise ein fallender (oder ansteigender) Risikoeinfluss von der kleinsten zur größten Subgruppenkategorie angenommen werden kann. Der Trendtest reagiert sensitiver auf einen möglichen monotonen Trend der Effekte als ein Standard-Interaktionstest.

[7] Für folgende Wirksamkeitsendpunkte wurden für den Studienbericht Subgruppenanalysen präspezifiziert: Primärer Endpunkt, kardiovaskulärer Tod, Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF, Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte) und Neigung der e-GFR. Darüber hinaus waren keine weiteren Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert.

Subgruppenanalyse von Ereignisdaten (unerwünschte Ereignisse als binäre Endpunkte)

Grundsätzlich wurden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Auswertungen zu UE Subgruppenanalysen durchgeführt. Abweichend hiervon wurden in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Dossiervorlage Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur dann durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Die Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal und der Behandlung wurde mittels Cochran`s Q-Test auf Homogenität der RRs ausgewertet. Kategorien einer Subgruppe wurden als heterogen angesehen, wenn der Cochran`s Q-Test auf Homogenität der RRs signifikant auf dem 5%-Niveau war.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[8] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 8] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend, da in die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

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.

[9] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

In der Studie EMPEROR-Preserved durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Gemäß statistischem Analyseplan der Studie EMPEROR-Preserved [94] wurden für den primären Endpunkt (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder HHF), für einen der Hauptsekundären Endpunkte (erste und wiederholte HHF) und für den CSS des KCCQ eine Reihe von Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Diese Analysen waren explorativ und umfassten beispielsweise Veränderungen am statistischen Modell (bezüglich der Einflussgrößen), Einschränkung auf das TS, die Berücksichtigung Prüfarzt-dokumentierter statt adjudizierter Ereignisse, oder alternative Beobachtungszeiträume. Die Sensitivitätsanalysen waren im Wesentlichen konsistent mit den zugehörigen Hauptanalysen [44], was die Robustheit der Ergebnisse dieser Endpunkte bestätigt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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

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

Durchgeführte Subgruppenanalysen

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

Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden in der Studie EMPEROR-Preserved prädefinierten Subgruppenmerkmale bzw. potenzielle Einflussgrößen heranzogen [44, 94]:

- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Alter (Jahre): <70 Jahre vs. ≥70 Jahre
- Region: Asien vs. Europa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. andere (Stratifizierungsaktor)
- NYHA Stadium zu Studienbeginn: II vs. III/IV
- Diabetesstatus zu Studienbeginn
  - kein Diabetes vs. Prädiabetes vs. Diabetes (Stratifizierungsfaktor)
  - kein Diabetes vs. Diabetes
- BMI zu Studienbeginn (kg/m²) : <30 vs. ≥30
- eGFR Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): ≥60 vs. <60 (Stratifizierungsfaktor)
- HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten): ja vs. nein
- Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <Median vs. ≥Median
- Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn: ja vs. nein
- LVEF zu Studienbeginn
  - <50% vs. ≥50% (Stratifizierungsfaktor)
  - <50% vs. 50 bis <60% vs. ≥60%
- NT-proBNP zu Studienbeginn: <Median vs. ≥Median, unterteilt nach Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese
- Harnsäurewerte zu Studienbeginn: Terzile berechnet getrennt für Männer und Frauen

- Therapie mit MRA zu Studienbeginn: ja vs. nein
- Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNi) zu Studienbeginn: nein vs. ja

Aufgrund der Korrelation zwischen dem prädefinierten Subgruppenmerkmal „Abstammung" (Asiatisch vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Weiß vs. Andere einschließlich gemischt) [44, 94] und dem vorliegend ausgewerteten Subgruppenmerkmal „Region" wird zugunsten des Subgruppenmerkmals „Region" auf die Darstellung des Merkmals „Abstammung" verzichtet. Selbiges gilt für die prädefinierten Merkmale „Ethnie" (Hispanisch/Latino vs. Nicht-hispanisch/Latino) und „Land" (Vereinigte Staaten von Amerika [USA] vs. Nicht-USA).

Um der in der G-BA Beratung geäußerten Empfehlung hinsichtlich einer Auswertung einer „dem deutschen Versorgungskontext ähnlichen/vergleichbaren Region" umfassend Rechnung zu tragen, wird zusätzlich der OECD-Mitgliedsstatus als zusätzliches (nicht präspezifiziertes) Subgruppenmerkmal herangezogen. Auch im Rahmen von vergangenen Nutzenbewertungen wurde diese Subgruppe im Sinne einer „etablierten Gruppendefinition" berücksichtigt [96]. OECD-Mitgliedsstaaten weisen ein hohes Pro-Kopf Einkommen auf und verfügen über ein leistungsstarkes Gesundheitssystem [56]. Deshalb kann von einer Übertragbarkeit der OECD-Länder auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Folglich wird zusätzlich folgende Subgruppe betrachtet:

- OECD-Mitgliedsstaat: nein vs. ja

Begründung für die Wahl von Trennpunkten quantitativer Merkmale

Im vorliegenden Dossier wurden die Trennpunkte für quantitative Merkmale entsprechend der im statistischen Analyseplan [94] *a priori* festgelegten Definition gewählt.

Alter (Jahre): <70 Jahre vs. ≥70 Jahre

Die ICH-Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [97] gibt ein Alter von ≥65 Jahren als gemäß der Leitlinie arbiträr festgelegte Altersgrenze zur Definition der geriatrischen Population an. Im vorliegenden Fall mit einer relativ geriatrischen Population (Altersmedian x_{median}=73 Jahre) würde der Trennpunkt 65 Jahre allerdings zu einer Aufteilung der Studienpopulation führen, die vor dem Hintergrund des Zwecks der Subgruppenanalysen nicht sinnvoll erscheint (20% der Patienten <65 Jahre vs. 80% der Patienten ≥65 Jahre, siehe Tabelle 4-12). Daher wurde für den vorliegenden Fall der präspezifizierte Trennpunkt 70 Jahre gewählt.

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

Der Trennpunkt 30 kg/m² orientiert sich an der BMI-Klassifikation der WHO [98], laut derer ab einem BMI von ≥30 kg/m² eine Adipositas beginnt.

eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): <60 vs. ≥60

Der Trennpunkt 60 ml/min/1,73 m² basiert auf der Stadieneinteilung der chronischen Nieren-insuffizienz der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group), wonach bei einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² mindestens eine moderate Nieren-insuffizienz des Stadiums 3a vorliegt [79].

LVEF zu Studienbeginn <50% vs. ≥50% (Stratifizierungsfaktor); <50% vs. 50 bis <60% vs. ≥60%

Der Trennpunkt von LVEF <50% ist konsistent mit der Definition der Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF, LVEF 41 - 49%), der als Phänotyp innerhalb der HFpEF bzw. teilweise als eigenständiger Typus betrachtet wird [2]. Bei der Planung der Studie EMPEROR-Preserved wurde ein Anteil an eingeschlossen Patienten mit einer LVEF >50% von ca. 35 - 50% angenommen. Hiervon ausgehend wurden als Trennpunkte für Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte sowohl LVEF <50% vs. ≥50% als auch LVEF < Median vs. ≥ Median im statistischen Analyseplan definiert [99]. Zum Ende der Rekrutierungsphase lag der Anteil an Patienten mit einer LVEF >50% bei ca. zwei Drittel, weshalb eine Dreiteilung in drei ca. gleichgroße Gruppen als informativere Subgruppen-einteilung erachtet wurde und als Trennpunkte LVEF <50% vs. 50 bis <60% vs. ≥60% abgeleitet wurden. Der statistische Analyseplan wurde entsprechend angepasst [100].

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

- der Konsistenz aufgetretener Signale über einzelne Endpunkte hinweg

sowie

- der jeweiligen Effektrichtungen innerhalb der Subgruppenkategorien

vorgenommen wird. Für identifizierte mögliche Effektmodifikationen wird als weiterer Gesichtspunkt das Vorhandensein einer medizinischen oder biologischen Rationale heran-gezogen.

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p-Wert <0,05) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 im Detail dargestellt und in Abschnitt 4.3.1.3.3 zusammenfassend hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert.

Zur statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[11]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[12] 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)[13] und Rücker (2012)[14] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

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).

[11] 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.
[12] 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.
[13] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[14] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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

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

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

[16] 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.
[17] 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
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
1245.110 (EMPEROR-Preserved)	ja	ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder HHF) geplant war.	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.130 (EMBLEM)	nein	nein[a]	abgeschlossen	24 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.148 (EMPA-VISION)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.167 (EMPERIAL-Preserved)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.129 (EMBRACE-HF)	nein	nein[a]	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.134 (EmDia)	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.141 (Empa)	nein	nein[a]	abgeschlossen	2 x 2 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.158 (ELSI)	nein	nein[a]	abgeschlossen	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
1245.159 (EMPOWERMENT)	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Sitagliptin 50 mg
1245.179 (EMPA-TROPISM)	nein	nein[a]	abgeschlossen	6 Monate	• Empagliflozin 10 mg • Placebo
1245.224 (METRIS)	nein	nein[a]	laufend	24 Wochen	• Empagliflozin 10 mg • Placebo • Metformin (Zieldosis 2x 1000 mg/Tag, Titration der Studienmedikation, 2x500mg/ Tag für die ersten 2 Wochen)

Im Sinne des zu bewertenden Arzneimittels sind ausschließlich Studien aufgeführt, in denen Empagliflozin in der im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz zugelassenen Dosierung in Höhe von 10 mg [1] verabreicht wurde.

a: ausschließlich finanzielle Beteiligung

HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 31.01.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1245.130 (EMBLEM)	A1/A7 (keine Daten für Patienten mit HFpEF verfügbar)
1245.148 (EMPA-VISION)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.167 (EMPERIAL-Preserved)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.129 (EMBRACE-HF)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.134 (EmDia)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.141 (Empa)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.158 (ELSI)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.159 (EMPOWERMENT)	A6, Studiendauer nicht erfüllt
1245.179 (EMPA-TROPISM)	A1/A7 (keine Daten für Patienten mit HFpEF verfügbar)
1245.224 (METRIS-HF)	A1/A7 (keine Daten für Patienten mit HFpEF verfügbar)
HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

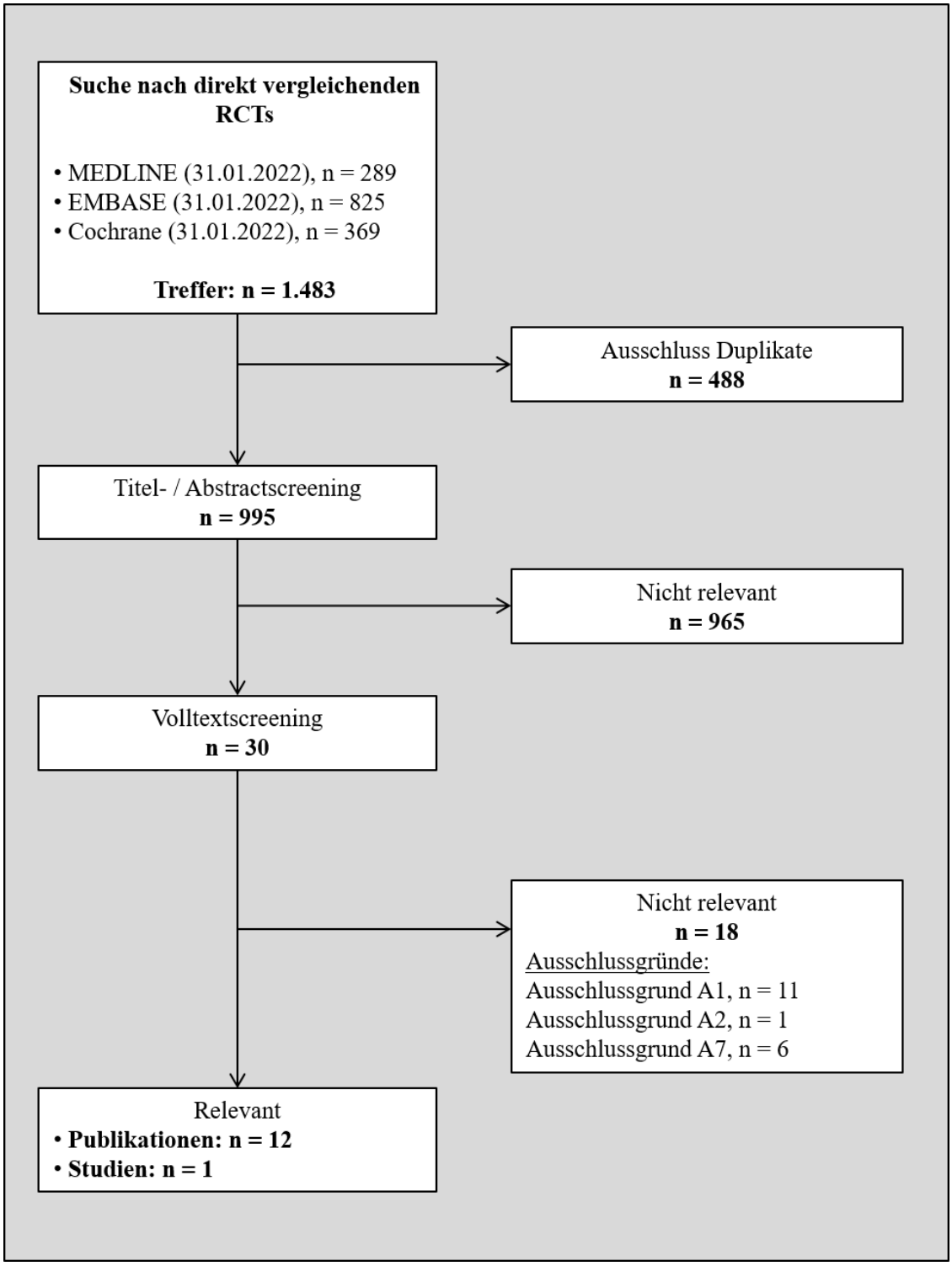


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
EMPEROR-Preserved	NCT03057951 [101]	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2016-002278-11 [102]			
	ICTRP WHO [103]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 31.01.2022.

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 4-5) 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 4-8: 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)**
EMPEROR-Preserved	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 31.01.2022.

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 4-9: 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])
EMPEROR-Preserved	ja	ja	nein	ja; Studienbericht: [44] Protokoll: [93] Statistischer Analyseplan: [94]	ja [101–103]	ja[e] [101, 103–113] Zusatz-analysen zum Dossier [114]

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 Internetseite des G-BA.
e: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
EMPEROR-Preserved	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA II-IV), chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF>40%) (HFpEF).	5.988 randomisierte Patienten: Empagliflozin (N=2.997) Placebo (N=2.991)	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder HHF) geplant war. <u>Screening</u> 1-4 Wochen <u>Behandlung und Follow-Up</u> Die geplante Behandlungsdauer betrug 20-38 Monate. Die Follow-Up Visite wurde 30 Tage nach der Visite zum Ende der Studienbehandlung durchgeführt. Alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an Ereignissen des primären Endpunkts in der Studie.	Multinationale Studie mit 622 Zentren in den folgenden 23 Ländern: <u>Europa</u> Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien <u>Lateinamerika</u> Brasilien, Argentinien, Kolumbien, Mexiko <u>Nordamerika</u> USA, Kanada <u>Asien</u> Japan, China, Korea, Singapur <u>Andere</u> Indien, Australien, Südafrika Die Studie wurde vom 27.03.2017 bis zum 26.04.2021 durchgeführt.	<u>Primärer Endpunkt</u> • kardiovaskulärer Tod oder HHF (konfirmatorischer Endpunkt) <u>Sekundäre Endpunkte</u> • HHF, inkl. wiederholte HHF • Neigung der eGFR-Änderung zu Studienbeginn <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod • MACE-3 • Myokardinfarkt • Schlaganfall • TIA • Vorhofflimmern • Hospitalisierung jeglicher Ursache • Renale Morbidität

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Entwicklung eines Diabetes mellitus • EQ-VAS • KCCQ <u>Sicherheit und unerwünschte Ereignisse</u>

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion); HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; NYHA: New York Heart Association; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); TIA: Transitorische ischämische Attacke; United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Empagliflozin**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin 10 mg qd per os zusätzlich zu einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome	Placebo qd per os zusätzlich zu einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome	Medikamentöse Therapie Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Die antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell, nach klinischer Indikation, von dem Arzt, welcher den Diabetes behandelt, angepasst werden. Einschränkungen Die Einnahme jeglicher SGLT-2-Inhibitoren oder SGLT-1/2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig. Ausgenommen hiervon war der 30-Tage-Zeitraum zwischen der Visite zum EOT und der Follow-Up-Visite bei Studienende.

EOT: End of Treatment (Ende der Behandlung); mg: Milligramm; qd: Quaque die (täglich); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SGLT: Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation EMPEROR-Preserved

4.3.1.2.1.1.1 Studiendesign

Die Studie EMPEROR-Preserved war eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Ziel der Studie war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo, bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF >40%) unter stabiler Therapie Herzinsuffizienz-bezogener Symptome.

Frauen und Männer im Alter von ≥18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II-IV mit erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%) und vorab definierten erhöhten NT-proBNP-Werten waren zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die Patienten mussten entweder unter einer strukturellen Herzerkrankung leiden oder innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 aufgrund Ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein. Unter anderem waren Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese, mit einer eGFR <20 ml/min/1,73 m² oder aktueller bzw. früherer Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1/-2-Inhibitors nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E zu finden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der resultierenden Studienpopulation sind in Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dargestellt.

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

- Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)
- Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes)
- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
- LVEF (<50%, ≥50%)

Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten täglich eine Tablette Empagliflozin (10 mg) oder eine identisch aussehende Tablette Placebo. Das Studienprotokoll [93] gab den Prüfärzten vor, die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus zu behandeln. Die Umsetzung dieser Vorgabe ist, vor dem Hintergrund der für das vorliegende Anwendungsgebiet geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie, in Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3 beschrieben.

Die Studie war ereignisgesteuert und es war geplant, dass alle randomisierten Patienten bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder HHF) in der Studie verbleiben. Sobald die erforderliche Anzahl der Ereignisse des primären Endpunkts (=841) erreicht wurde, wurden alle Patienten gebeten, ihre

Visite zum Ende der Studienbehandlung sowie die Follow-Up Visite 30 Tage nach der Visite zum Ende der Studienbehandlung durchzuführen.

Das Design der Studie ist in Abbildung 3 dargestellt.

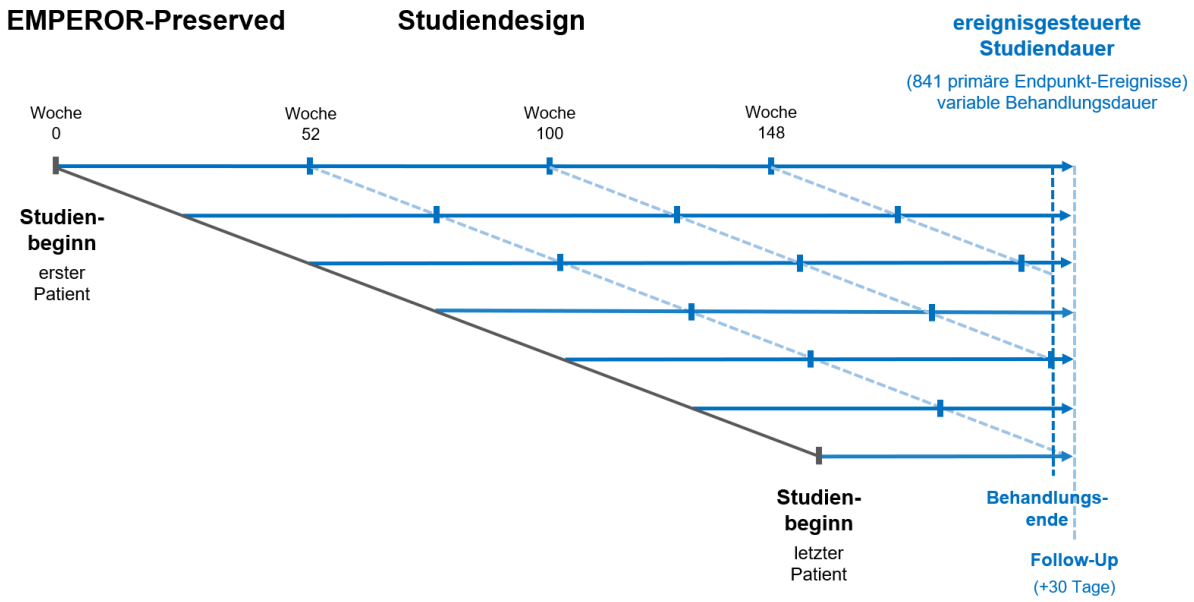


Abbildung 3: Design der Studie EMPEROR-Preserved

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

4.3.1.2.1.1.2 Studienpopulation

Demographische und klinische Charakteristika

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

Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Demographische Charakteristika der Studienpopulation**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Gesamt**
Anzahl Patienten, N (%)	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)	5.988 (100,0)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	1.653 (55,3)	1.659 (55,4)	3.312 (55,3)
Weiblich	1.338 (44,7)	1.338 (44,6)	2.676 (44,7)

EMPEROR-Preserved Demographische Charakteristika der Studienpopulation	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Abstammung, N (%)			
Weiß	2.256 (75,4)	2.286 (76,3)	4.542 (75,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	125 (4,2)	133 (4,4)	258 (4,3)
Asiatisch	411 (13,7)	413 (13,8)	824 (13,8)
Andere inkl. gemischt	198 (6,6)	164 (5,5)	362 (6,0)
Ethnie, N (%)			
Nicht-hispanisch/Latino	2.236 (74,8)	2.227 (74,3)	4.463 (74,5)
Hispanisch/Latino	754 (25,2)	770 (25,7)	1.524 (25,5)
Region, N (%)			
Nordamerika	359 (12,0)	360 (12,0)	719 (12,0)
Lateinamerika	757 (25,3)	758 (25,3)	1.515 (25,3)
Europa	1.343 (44,9)	1.346 (44,9)	2.689 (44,9)
Asien	343 (11,5)	343 (11,4)	686 (11,5)
Andere[a]	189 (6,3)	190 (6,3)	379 (6,3)
OECD-Mitgliedsstaat, N (%)			
Nein	847 (28,3)	868 (29,0)	1.715 (28,6)
Ja	2.144 (71,7)	2.129 (71,0)	4.273 (71,4)
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	71,9 (9,6)	71,8 (9,3)	71,9 (9,4)
Median (Q1; Q3)	73,0 (66,0; 79,0)	73,0 (66,0; 78,0)	73,0 (66,0; 78,0)
<50, N (%)	72 (2,4)	67 (2,2)	139 (2,3)
50 bis <65, N (%)	533 (17,8)	527 (17,6)	1.060 (17,7)
65 bis <75, N (%)	1.092 (36,5)	1.122 (37,4)	2.214 (37,0)
75 bis <85, N (%)	1.088 (36,4)	1.103 (36,8)	2.191 (36,6)
≥85, N (%)	206 (6,9)	178 (5,9)	384 (6,4)
<70, N (%)	1.084 (36,2)	1.066 (35,6)	2.150 (35,9)
≥70, N (%)	1.907 (63,8)	1.931 (64,4)	3.838 (64,1)

Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt.

a: Australien, Indien und Südafrika.

N: Anzahl Patienten; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-13: Klinische Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Gesamt**
Anzahl Patienten, N (%)	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)	5.988 (100,0)
Herzinsuffizienz-bezogene Charakteristika			
LVEF [%]			
Mittelwert (SD)	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)
<50%, N (%)	988 (33,0)	995 (33,2)	1.983 (33,1)
50 bis <60%, N (%)	1.030 (34,4)	1.028 (34,3)	2.058 (34,4)
≥60%, N (%)	973 (32,5)	974 (32,5)	1.947 (32,5)
NT-proBNP [pg/ml]			
Alle Patienten, Median (Q1, Q3)	946 (498, 1.725)	994 (501, 1.740)	974 (499, 1.731)
Patienten ohne Vorhofflimmern oder –flattern gemäß EKG zu Studienbeginn, N	1.966	1.924	3.890
Median (Q1, Q3)	643 (386, 1.212)	654 (380, 1.197)	649 (382, 1.200)
Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern gemäß EKG zu Studienbeginn, N	1.016	1.064	2.080
Median (Q1, Q3)	1.582 (1.132, 2.366)	1.611 (1.135, 2.312)	1.603 (1.134, 2.339)
NYHA-Klasse zu Studienbeginn, N (%)			
I	1 (<0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
II	2.451 (81,9)	2.432 (81,1)	4.883 (81,5)
III	531 (17,8)	552 (18,4)	1.083 (18,1)
IV	8 (0,3)	10 (0,3)	18 (0,3)
Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz [Jahre]			
Mittelwert (SD)	4,3 (5,0)	4,5 (5,2)	4,4 (5,1)
≤1, N (%)	782 (26,1)	730 (24,4)	1.512 (25,3)
>1 bis 5, N (%)	1.325 (44,3)	1.368 (45,6)	2.693 (45,0)
>5 bis 10, N (%)	553 (18,5)	550 (18,4)	1.103 (18,4)
>10, N (%)	331 (11,1)	349 (11,6)	680 (11,4)
Ätiologie der Herzinsuffizienz, N (%)			
Ischämisch	1.038 (34,7)	1.079 (36,0)	2.117 (35,4)
Hypertensiv	1.120 (37,4)	1.066 (35,6)	2.186 (36,5)
Valvuläre Herzerkrankung	168 (5,6)	187 (6,2)	355 (5,9)

EMPEROR-Preserved Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn	Placebo	Empagliflozin	Gesamt
Diabetisch	58 (1,9)	67 (2,2)	125 (2,1)
Alkoholismus	7 (0,2)	6 (0,2)	13 (0,2)
Idiopathisch	262 (8,8)	289 (9,6)	551 (9,2)
Andere	338 (11,3)	302 (10,1)	640 (10,7)
HHF innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening und/oder strukturelle Herzerkrankung, N (%)			
Ausschließlich HHF innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening	187 (6,3)	199 (6,6)	386 (6,4)
Ausschließlich strukturelle Herzerkrankung	2.317 (77,5)	2.297 (76,6)	4.614 (77,1)
Beides	482 (16,1)	499 (16,6)	981 (16,4)
Weitere klinische Charakteristika			
Bluthochdruck in der Anamnese, N (%)			
Ja	2.703 (90,4)	2.721 (90,8)	5.424 (90,6)
Nein	288 (9,6)	276 (9,2)	564 (9,4)
Blutdruck [mmHG]			
Systolisch, Mittelwert (SD)	131,9 (15,7)	131,8 (15,6)	131,8 (15,6)
Diastolisch, Mittelwert (SD)	75,7 (10,5)	75,7 (10,6)	75,7 (10,6)
Systolisch <140 und diastolisch <90, N (%)	1.917 (64,1)	1.909 (63,7)	3.826 (63,9)
Systolisch ≥140 oder diastolisch ≥90, N (%)	1.074 (35,9)	1.088 (36,3)	2.162 (36,1)
Puls [Schläge/Minute]			
Mittelwert (SD)	70,3 (11,8)	70,4 (12,0)	70,4 (11,9)
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Anamnese bzw. zu Studienbeginn[a], N (%)			
Vorhofflimmern[a]	1.514 (50,6)	1.543 (51,5)	3.057 (51,1)
Vorhofflimmern oder -flattern	1.559 (52,1)	1.576 (52,6)	3.135 (52,4)
gemäß Anamnese durch den Prüfarzt			
Vorhofflimmern	1.510 (50,5)	1.543 (51,5)	3.053 (51,0)
Vorhofflattern	200 (6,7)	206 (6,9)	406 (6,8)
gemäß EKG zu Studienbeginn			
Vorhofflimmern oder -flattern	1.016 (34,0)	1.064 (35,5)	2.080 (34,7)
Vorhofflimmern	986 (33,0)	1.033 (34,5)	2.019 (33,7)
Vorhofflattern	41 (1,4)	54 (1,8)	95 (1,6)
Hypercholesterinämie in der Anamnese, N (%)			
Ja	2.047 (68,4)	2.015 (67,2)	4.062 (67,8)
Nein	944 (31,6)	982 (32,8)	1.926 (32,2)

EMPEROR-Preserved **Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Gesamt**
eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ [ml/min/1,73 m²]			
Mittelwert (SD)	60,6 (19,9)	60,6 (19,8)	60,6 (19,8)
≥60, N (%)	1.505 (50,3)	1.493 (49,8)	2.998 (50,1)
≥90	237 (7,9)	231 (7,7)	468 (7,8)
60 bis <90	1.268 (42,4)	1.262 (42,1)	2.530 (42,3)
<60, N (%)	1.484 (49,6)	1.504 (50,2)	2.988 (49,9)
45 bis <60	773 (25,8)	792 (26,4)	1.565 (26,1)
30 bis <45	550 (18,4)	564 (18,8)	1.114 (18,6)
<30, N (%)	161 (5,4)	148 (4,9)	309 (5,2)
20 bis <30	152 (5,1)	142 (4,7)	294 (4,9)
<20	9 (0,3)	6 (0,2)	15 (0,3)
Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient [mg/g], N (%)			
Normal (<30)	1.747 (58,4)	1.727 (57,6)	3.474 (58,0)
Mikroalbuminurie (30 bis ≤300)	921 (30,8)	939 (31,3)	1.860 (31,1)
Makroalbuminurie (>300)	311 (10,4)	318 (10,6)	629 (10,5)
Diabetesstatus			
Ohne Diabetes	1.519 (50,8)	1.531 (51,1)	3.050 (50,9)
ohne Diabetes oder Prädiabetes	540 (18,1)	530 (17,7)	1.070 (17,9)
mit Prädiabetes[b]	979 (32,7)	1.001 (33,4)	1.980 (33,1)
Mit Diabetes	1.472 (49,2)	1.466 (48,9)	2.938 (49,1)
Diabetes mellitus Typ 2[c]	1.467 (49,0)	1.461 (48,7)	2.928 (48,9)
gemäß Anamnese durch den Prüfarzt	1.329 (44,4)	1.322 (44,1)	2.651 (44,3)
zuvor nicht diagnostizierter Diabetes	138 (4,6)	139 (4,6)	277 (4,6)
Diabetes mellitus Typ 1[d]	5 (0,2)	5 (0,2)	10 (0,2)
HbA$_{1c}$ [%], Mittelwert (SD)			
Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn	7,27 (1,52)	7,24 (1,47)	7,26 (1.50)
Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn	5,91 (0,24)	5,92 (0,24)	5,91 (0,24)
BMI [kg/m²]			
BMI, Mittelwert (SD)	29,90 (5,92)	29,77 (5,81)	29,84 (5,87)
<30, N (%)	1.642 (54,9)	1.654 (55,2)	3296 (55,0)
≥30, N (%)	1.349 (45,1)	1.343 (44,8)	2692 (45,0)
COPD in der Anamnese, N (%)			
Ja	401 (13,4)	394 (13,1)	795 (13,3)
Nein	2.590 (86,6)	2.603 (86,9)	5.193 (86,7)

EMPEROR-Preserved **Klinische Charakteristika der Studienpopulation gemäß Anamnese bzw. zu Studienbeginn**	**Placebo**	**Empagliflozin**	**Gesamt**
Patienten mit fehlenden Informationen werden nicht dargestellt. a: gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn b: inklusive Patienten ohne Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%, oder Patienten im Stratum „Prädiabetes“ gemäß IRT und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung <6,5% (sofern verfügbar), oder Patienten im Stratum „kein Diabetes“ gemäß IRT und HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%. c: Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 1 und mit Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt oder Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Diabetes (HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung ≥6,5%) d: Patienten mit Diabetes gemäß Anamnese durch den Prüfarzt und dem Diabetestyp 1 BMI: Body Mass Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EKG: Elektrokardiogramm; g: Gramm; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); IRT: Interactive Response Technology; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B); NYHA: New York Heart Association; pg: Pikogramm; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

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

4.3.1.2.1.1.3 Leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome

4.3.1.2.1.1.3.1 Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Im Anwendungsgebiet der HFpEF waren bis zur Zulassung von Empagliflozin am 3. März 2022 keine medikamentösen Therapien spezifisch zur Behandlung von Patienten mit einer LVEF >40% in Deutschland zugelassen.

Für die bei der Behandlung der Herzinsuffizienz etablierten Substanzklassen wie ACE-Hemmer, ARB, MRA, ARNi und Digitalisglykoside konnte für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion kein Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden [2]. Die Datenlage zur medikamentösen Therapie von Patienten mit HFpEF gilt gemäß aktueller NVL Chronische Herzinsuffizienz als unzureichend [2]. Infolgedessen wird keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF ausgesprochen. Die Therapieempfehlungen orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten [2]. Ebenso geben die „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ keine krankheitsspezifische medikamentöse Therapieempfehlung an und verweisen ebenfalls auf die Behandlung der Komorbiditäten [7].

Dies entspricht den diesbezüglichen Erläuterungen des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA daher „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ als zVT festgelegt [10].

Ein typisches Symptom der Herzinsuffizienz sind Ödeme. Das Disease-Management-Programm (DMP) Chronische Herzinsuffizienz empfiehlt daher im Rahmen des Monitorings, den klinischen Status der Patienten regelmäßig zu prüfen und dabei insbesondere auch den Volumenstatus zu erheben [115].

In der Studie EMPEROR-Preserved erhielten alle Patienten zusätzlich zu Empagliflozin bzw. Placebo eine patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome. Diesbezüglich gab das Studienprotokoll [93] den Prüfärzten vor, die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus zu behandeln. Die Umsetzung dieser Anforderung wurde in der Studie über den elektronischen Case Report Form (eCRF) anhand einer konkreten Frage erfasst: „Is the patient receiving the best possible or best tolertated treatment for heart failure and other concomitant diseases or symptoms (e.g. hypertension, diabetes, cardiac arrhythmia, fluid retention) according to prevailing guidelines?”. Über diese Abfrage wurden die Prüfärzte angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind. Die Auswertung hierzu zeigt, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten.

Die konkrete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der oben genannten Grunderkrankungen bzw. Begleitsymptome (Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Diabetes mellitus sowie Volumenstatus) wird in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

4.3.1.2.1.1.3.2 Hypertonie

Die Hypertonie stellt im Anwendungsgebiet der HFpEF eine der bedeutendsten Grund- bzw. Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz dar. In der EMPEROR-Preserved Studie lag bei 90,6% der Patienten Bluthockdruck in der Anamnese vor (siehe Tabelle 4-13).

Die derzeit gültigen Leitlinien [116] zur Behandlung der Hypertonie empfehlen in der vorliegend betrachteten Patientenpopulation eine antihypertensive Therapie, falls der Blutdruck ≥140/90 mmHg liegt. Es gelten bei Patienten mit HFpEF dieselben blutdruckbezogenen Behandlungsgrenz- und Zielwerte wie bei HFrEF. Zur Therapie können gemäß Deutscher Gesellschaft für Kardiologie/Deutscher Hochdruckliga (DGK/DHL) alle Antihypertensiva bei HFpEF eingesetzt werden, da sich kein spezifisches Medikament als überlegen gezeigt hat. Als erstes Behandlungsziel wird angegeben, den Blutdruck bei allen Patienten auf <140/90 mmHg zu senken. Bei älteren Patienten (ab 65 Jahre), entsprechend der hier betrachteten Patientenpopulation (medianes Alter 73 Jahre bzw. 80% der Patienten ≥65 Jahre, siehe Tabelle 4-13),

wird ein systolischer Blutdruckwert im Bereich von 130 bis 139 mmHg empfohlen. Als diastolischer Blutdruckzielwert sollte für alle hypertensiven Patienten ein Wert <80 mmHg erwogen werden [116].

Medikamentöse Therapie der Hypertonie

Tabelle 4-14 zeigt die verabreichten antihypertensiven Therapien zu Beginn der Studie EMPEROR-Preserved und im Studienverlauf. Hinsichtlich der einzelnen Substanzklassen wurden die Patienten zu Studienbeginn u. a. wie folgt behandelt: 4.705 (78,6%) Patienten erhielten ACE-Hemmer oder ARB, 5.167 (86,3%) Betablocker, 2.244 (37,5%) MRA, 4.809 (80,3%) Diuretika außer MRA und 1.825 (30,5) Calciumkanalblocker. Im Mittel wurden je Patient 3,1 antihypertensive Therapien verabreicht. Detaillierte Angaben zu den zuvor genannten und weiterhin verabreichten antihypertensiven Therapien finden sich in Tabelle 4-14.

Tabelle 4-14: Antihypertensive Therapie in der Studie EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved					
zu Studienbeginn, N (%)		**neu begonnen nach Studienbeginn[a], N (%)**		**zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)**	
Placebo N = 2.991 (100,0)	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**
ACE-Hemmer/ARB[b]					
2.338 (78,2)	2.367 (79,0)	129 (4,3)	114 (3,8)	2.467 (82,5)	2.481 (82,8)
ACE-Hemmer					
1.210 (40,5)	1.199 (40,0)	134 (4,5)	114 (3,8)	1.344 (44,9)	1.313 (43,8)
ARB					
1.139 (38,1)	1.177 (39,3)	131 (4,4)	119 (4,0)	1.270 (42,5)	1.296 (43,2)
Betablocker					
2.569 (85,9)	2.598 (86,7)	92 (3,1)	88 (2,9)	2.661 (89,0)	2.686 (89,6)
Diuretika					
2.600 (86,9)	2.563 (85,5)	146 (4,9)	140 (4,7)	2.746 (91,8)	2.703 (90,2)
MRA					
1.125 (37,6)	1.119 (37,3)	270 (9,0)	241 (8,0)	1.395 (46,6)	1.360 (45,4)
Diuretika außer MRA					
2.402 (80,3)	2.407 (80,3)	195 (6,5)	153 (5,1)	2.597 (86,8)	2.560 (85,4)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika					
2.024 (67,7)	2.030 (67,7)	269 (9,0)	197 (6,6)	2.293 (76,7)	2.227 (74,3)
Thiaziddiuretika oder Low-Ceiling-Diuretika					
624 (20,9)	615 (20,5)	174 (5,8)	160 (5,3)	798 (26,7)	775 (25,9)

EMPEROR-Preserved					
zu Studienbeginn, N (%)		**neu begonnen nach Studienbeginn[a], N (%)**		**zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)**	
Placebo N = 2.991 (100,0)	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**
Andere Diuretika					
89 (3,0)	80 (2,7)	73 (2,4)	66 (2,2)	162 (5,4)	146 (4,9)
Unklassifizierte Diuretika					
-	-	16 (0,5)	14 (0,5)	16 (0,5)	14 (0,5)
Hydralazin					
74 (2,5)	82 (2,7)	55 (1,8)	49 (1,6)	129 (4,3)	131 (4,4)
Calciumkanalblocker					
883 (29,5)	942 (31,4)	259 (8,7)	193 (6,4)	1.142 (38,2)	1.135 (37,9)
Dihydropyridin-Derivate					
796 (26,6)	846 (28,2)	249 (8,3)	174 (5,8)	1.045 (34,9)	1.020 (34,0)
Andere Calciumkanalblocker					
93 (3,1)	106 (3,5)	40 (1,3)	42 (1,4)	133 (4,4)	148 (4,9)
Renin-Inhibitoren (Aliskiren)					
1 (0,0)	4 (0,1)	1 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	4 (0,1)

a: Neu begonnene oder veränderte Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode. „Neu begonnen“ ist definiert als neu dokumentierte Einnahme eines Arzneimittels innerhalb einer Klasse, die zu Studienbeginn nicht dokumentiert war.
b: Patienten, die mit der Fixkombination aus Valsartan und Sacubitril (ARNi) behandelt wurden, werden nicht als Patienten mit ARB-Therapie gewertet, da Sacubitril/Valsartan nicht zur antihypertensiven Behandlung zugelassen ist.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; N: Anzahl Patienten

Gemäß dem Studienprotokoll konnten während der Studie fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist. Bezüglich der antihypertensiven Therapie lagen keinerlei Einschränkungen vor. Betrachtet man die neu initiierten Therapien, so zeigt sich, dass im Empagliflozin-Arm durchgehend weniger Medikamente neu angesetzt wurden.

Darüber hinaus wurde in der EMPEROR-Preserved Studie die Überprüfung der optimalen leitliniengerechten Behandlung der Hypertonie über den eCRF übergeordnet zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie zunächst allgemein abgefragt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3.1).

Zusätzlich wurde zu Studienbeginn anhand weiterer Fragen für die Wirkstoffklassen der Diuretika, ACE-Hemmer, ARB, Betablocker und MRA jeweils konkret erfasst, ob der Patient mit diesen behandelt wird und, falls nicht, ob die Behandlung klinisch indiziert sei. Die Auswertungen hierzu zeigen, dass nur für einen sehr geringen Teil der Patienten (je nach

Wirkstoffklasse 1,5 - 3,9%) eine weitere Therapie indiziert gewesen wäre und die Patienten also schon zu Studienbeginn diesbezüglich adäquat therapiert waren.

Über die oben beschriebenen Abfragen wurden die Prüfärzte zusätzlich angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.

Blutdruckzielwerte

Für die vorliegend betrachtete Patientenpopulation wird gemäß Leitlinie ein systolischer Blutdruckwert im Bereich von 130 bis 139 mmHG und ein diastolischer Blutdruckwert <80 mmHG empfohlen [116]. Zu Beginn der Studie und im Studienverlauf lagen die Werte für den systolischen bzw. diastolische Blutdruck der Patienten in beiden Studienarmen im Mittel durchgängig in ebenjenem Zielkorridor bzw. marginal darunter (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Blutdruck-Werte im Studienverlauf – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	**Placebo**		**Empagliflozin**	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHG]	**Systolisch**	**Diastolisch**	**Systolisch**	**Diastolisch**
Studienbeginn				
N (%)[a]	2.991 (100,0)	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)	2.997 (100,0)
Mittelwert (SD)	131,9 (15,7)	75,7 (10,5)	131,8 (15,6)	75,7 (10,6)
Woche 4				
N (%)[a]	2.927 (97,9)	2.927 (97,9)	2.955 (98,6)	2.955 (98,6)
Mittelwert (SD)	131,0 (17,2)	74,8 (11,0)	128,9 (17,3)	74,1 (11,0)
Woche 12				
N (%)[a]	2.845 (95,1)	2.845 (95,1)	2.864 (95,6)	2.864 (95,6)
Mittelwert (SD)	130,8 (17,6)	75,0 (10,7)	128,3 (17,5)	74,1 (11,1)
Woche 32				
N (%)[a]	2.620 (87,6)	2.620 (87,6)	2.645 (88,3)	2.645 (88,3)
Mittelwert (SD)	131,7 (18,2)	75,2 (10,9)	129,6 (18,4)	74,5 (11,1)
Woche 52				
N (%)[a]	2.477 (82,8)	2.477 (82,8)	2.501 (83,5)	2.501 (83,5)
Mittelwert (SD)	131,4 (18,2)	75,1 (11,7)	130,2 (18,5)	74,9 (11,1)
Woche 76				
N (%)[a]	2.148 (71,8)	2.148 (71,8)	2.145 (71,6)	2.145 (71,6)
Mittelwert (SD)	131,5 (17,5)	75,0 (11,0)	130,1 (17,9)	74,8 (11,3)

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin	
Blutdruck-Werte im Studienverlauf [mmHG]	**Systolisch**	**Diastolisch**	**Systolisch**	**Diastolisch**
Woche 100				
N (%)[a]	1.589 (53,1)	1.589 (53,1)	1.598 (53,3)	1.597 (53,3)
Mittelwert (SD)	132,5 (18,4)	75,0 (11,4)	131,1 (18,0)	75,4 (11,5)
Woche 124				
N (%)[a]	1.113 (37,2)	1.113 (37,2)	1.145 (38,2)	1.145 (38,2)
Mittelwert (SD)	133,0 (17,2)	75,9 (11,5)	130,7 (17,4)	75,2 (11,2)
Woche 148				
N (%)[a]	702 (23,5)	702 (23,5)	702 (23,4)	702 (23,4)
Mittelwert (SD)	134,7 (18,7)	76,1 (11,0)	131,4 (17,4)	75,1 (11,5)
Woche 172				
N (%)[a]	241 (8,1)	241 (8,1)	247 (8,2)	247 (8,2)
Mittelwert (SD)	134,3 (18,0)	77,7 (11,5)	133,5 (16,5)	76,5 (9,8)
Woche 196				
N (%)[a]	19 (0,6)	19 (0,6)	24 (0,8)	24 (0,8)
Mittelwert (SD)	137,3 (16,0)	76,8 (8,6)	131,8 (15,5)	76,5 (13,3)

Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie
mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Insgesamt zeigten sich bezüglich der antihypertensiven Therapie und der erreichten Blutdruckwerte in der EMPEROR-Preserved Studie keine relevanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm, was für die qualitativ gute Umsetzung der antihypertensiven Therapie spricht.

4.3.1.2.1.1.3.3 Herzrhythmusstörungen

Im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz stellen Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, eine häufige Komorbidität dar [2]. In der EMPEROR-Preserved Studie lag bei 52,4% der Patienten anamnestisch bzw. zu Studienbeginn ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern vor (siehe Tabelle 4-13).

Patienten mit Vorhofflimmern werden gemäß Leitlinie zur Vermeidung eines Schlaganfalls, je nach individuellem Zustand bzw. Schlaganfallrisiko, mit oralen Antikoagulanzien behandelt [117]. Zusätzlich erfolgt zur Symptomkontrolle, je nach Indikation, die Frequenz- bzw. Rhythmus-Kontrolle mit Hilfe von Antiarrhythmika, Kardioversion oder interventioneller Therapie [117].

Die pharmakologische frequenzregulierende Behandlung ist abhängig von den vorliegenden Komorbiditäten. Bei einer HFpEF werden in der Erstlinientherapie Betablocker oder Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonisten empfohlen. Als Zweitlinientherapie sind Digoxin/Digitoxin und/oder Betablocker und/oder Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonisten als Kombinationstherapie angezeigt. Als nächste Therapiestufe soll die Kombination von drei Medikamenten erwogen werden oder eine Evaluation für CRT-P, CRT-D oder Schrittmacher-Implantation und AV-Knoten-Ablation erfolgen [117].

Die Strategie der Rhythmus-Kontrolle kann eine Kombination von Behandlungsansätzen beinhalten, einschließlich Kardioversion, Antiarrhythmika und Katheterablation, zusammen mit einer adäquaten Frequenz-Regulierung, Antikoagulationstherapie und einer umfassenden kardiovaskulären Prophylaxe [117].

Medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns

Tabelle 4-16 zeigt die herzrhythmusbezogenen Therapien zu Beginn der Studie EMPEROR-Preserved und im Studienverlauf. Im Fokus der Therapie steht dabei die antikoagulative bzw. antithrombotische Behandlung zur Senkung des Schlaganfallrisikos. Hinsichtlich der Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Anamnese erhielten 3.001 (95,7%) Patienten Antithrombotika bzw. 2.740 (87,4%) Patienten Antikoagulantien (siehe Tabelle 4-16). Detaillierte Angaben zu den zuvor genannten und weiterhin verabreichten herzrhythmusbezogenen Therapien finden sich in Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Herzrhythmusbezogene Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Anamnese in der Studie EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved					
zu Studienbeginn, N (%)		**neu begonnen nach Studienbeginn[a], N (%)**		**zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)**	
Placebo N=1.559 (100,0)	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**	**Placebo N=1.559 (100,0)**	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**	**Placebo N=1.559 (100,0)**	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**
Antithrombotika					
1.491 (95,6)	1.510 (95,8)	23 (1,5)	25 (1,6)	1.514 (97,1)	1.535 (97,4)
Thrombozytenaggregationshemmer, ohne Heparin					
366 (23,5)	343 (21,8)	68 (4,4)	82 (5,2)	434 (27,8)	425 (27,0)
Clopidogrel					
111 (7,1)	100 (6,3)	40 (2,6)	59 (3,7)	151 (9,7)	159 (10,1)
Dipyridamol					
2 (0,1)	0	1 (0,1)	0	3 (0,2)	0
Acetylsalicylsäure					
289 (18,5)	267 (16,9)	57 (3,7)	78 (4,9)	346 (22,2)	345 (21,9)

EMPEROR-Preserved					
zu Studienbeginn, N (%)		**neu begonnen nach Studienbeginn[a], N (%)**		**zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)**	
Placebo N=1.559 (100,0)	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**	**Placebo N=1.559 (100,0)**	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**	**Placebo N=1.559 (100,0)**	**Empagliflozin N = 1.576 (100,0)**
Andere Thrombozytenaggregationshemmer, ohne Heparin					
18 (1,2)	28 (1,8)	17 (1,1)	21 (1,3)	35 (2,2)	49 (3,1)
Antikoagulantien					
1.349 (86,5)	1.391 (88,3)	67 (4,3)	62 (3,9)	1.416 (90,8)	1.435 (92,2)
Direkte Faktor XA-Inhibitoren					
673 (43,2)	680 (43,1)	122 (7,8)	110 (7,0)	795 (51,0)	790 (50,1)
Direkte Thrombininhibitoren					
141 (9,0)	178 (11,3)	34 (2,2)	23 (1,5)	175 (11,2)	201 (12,8)
Heparine					
5 (0,3)	7 (0,4)	200 (12,8)	214 (13,6)	205 (13,1)	221 (14,0)
Vitamin K-Antagonisten					
534 (34,3)	533 (33,8)	37 (2,4)	37 (2,3)	571 (36,6)	570 (36,2)
Warfarin					
335 (21,5)	327 (20,7)	36 (2,3)	33 (2,1)	371 (23,8)	360 (22,8)
Thrombolytika					
1 (0,1)	1 (0,1)	10 (0,6)	12 (0,8)	11 (0,7)	13 (0,8)
Weitere Antithrombotika					
8 (0,5)	13 (0,8)	10 (0,6)	15 (1,0)	18 (1,2)	28 (1,8)
Frequenz-regulierende Medikation					
Betablocker					
1.368 (87,7)	1.372 (87,1)	41 (2,6)	44 (2,8)	1.409 (90,4)	1.416 (89,8)
Calciumkanalblocker (vom Nicht-Dihydropyridin-Typ)					
65 (4,2)	77 (4,9)	25 (1,6)	32 (2,0)	90 (5,8)	109 (6,9)
Herzglykoside					
242 (15,5)	265 (16,8)	68 (4,4)	66 (4,2)	310 (19,9)	331 (21,0)
a: neu begonnene oder veränderte Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode. N: Anzahl Patienten					

Gemäß dem Studienprotokoll konnten während der Studie fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit optimal gemäß Leitlinien

eingestellt ist. Bezüglich der herzrhythmusbezogenen Therapie lagen keinerlei Einschränkungen vor.

Darüber hinaus wurde in der EMPEROR-Preserved Studie die Überprüfung der optimalen leitliniengerechten Behandlung der Herzrhythmusstörungen über den eCRF übergeordnet zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie abgefragt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3.1).

Über diese Abfrage wurden die Prüfärzte zusätzlich angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.

Herzfrequenzzielwerte

Die optimale Zielherzfrequenz ist laut Leitlinie noch unklar [117], jedoch wird in den Therapiepfaden ein Zielwert <80 Schläge/Minute genannt bzw. soll eine Eskalation der frequenz-regulierenden Therapie bei einer Verschlechterung von Symptomatik oder Lebensqualität sowie einer Herzfrequenz >110 Schläge/Minute erfolgen. Zu Beginn der Studie und im Studienverlauf lagen die Herzfrequenzwerte der Patienten in beiden Studienarmen im Mittel durchgängig bei einem Wert <80 Schläge/Minute (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Herzfrequenzwerte im Studienverlauf für Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Anamnese – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Herzfrequenzwerte im Studienverlauf [Schläge/Minute]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Studienbeginn		
N (%)[a]	1.559 (100.0)	1.576 (100.0)
Mittelwert (SD)	72,0 (12,7)	72,4 (12,8)
Woche 4		
N (%)[a]	1.533 (98,3)	1.559 (98,9)
Mittelwert (SD)	72,8 (12,8)	72,3 (12,9)
Woche 12		
N (%)[a]	1.482 (95,1)	1.503 (95,4)
Mittelwert (SD)	72,1 (12,7)	72,6 (12,9)
Woche 32		
N (%)[a]	1.369 (87,8)	1.396 (88,6)
Mittelwert (SD)	72,5 (13,2)	73,0 (12,8)
Woche 52		
N (%)[a]	1.303 (83,6)	1.313 (83,3)
Mittelwert (SD)	72,9 (13,2)	72,9 (13,0)

EMPEROR-Preserved Herzfrequenzwerte im Studienverlauf [Schläge/Minute]	Placebo	Empagliflozin
Woche 76		
N (%)[a]	1.136 (72,9)	1.123 (71,3)
Mittelwert (SD)	73,1 (13,5)	73,5 (13,0)
Woche 100		
N (%)[a]	841 (53,9)	828 (52,5)
Mittelwert (SD)	74,4 (13,0)	74,0 (13,2)
Woche 124		
N (%)[a]	588 (37,7)	603 (38,3)
Mittelwert (SD)	75,1 (13,5)	73,9 (13,5)
Woche 148		
N (%)[a]	382 (24,5)	368 (23,4)
Mittelwert (SD)	75,1 (15,0)	74,1 (13,7)
Woche 172		
N (%)[a]	142 (9,1)	144 (9,1)
Mittelwert (SD)	74,6 (11,8)	72,8 (12,9)
Woche 196		
N (%)[a]	15 (1,0)	15 (1,0)
Mittelwert (SD)	76,1 (16,3)	71,0 (13,2)
Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation a: Anzahl (%) Patienten in der Studie N: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Insgesamt zeigten sich bezüglich der herzrhythmusbezogenen Therapie und der erreichten Herzfrequenzwerte in der EMPEROR-Preserved Studie keine relevanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm, was für die qualitativ gute Umsetzung der herzrhythmusbezogenen Therapie spricht.

4.3.1.2.1.1.3.4 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus ist sowohl ein Risikofaktor für die Entstehung als auch einer der wichtigsten Prognosefaktoren für den Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz [2]. Etwa die Hälfte aller randomisierten Patienten (48,9%) wies zu Studienbeginn einen Diabetes mellitus Typ 2 auf (siehe Tabelle 4-13).

Ein Diabetes mellitus Typ 2 wird aktuell gemäß Leitlinien, entsprechend den zwischen Patient und Arzt individuell vereinbarten Therapiezielen behandelt. Die Therapieziele sind in partizipativer Entscheidungsfindung festzulegen und umfassen den Glukosestoffwechsel, Lipide

sowie Körpergewicht und Blutdruck. Konkret soll durch die Kontrolle des HbA_{1c}-Wertes als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung eine Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus erreicht werden. Dabei ist der HbA_{1c}-Zielwert individuell, unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie z. B. Alter, körperlicher Zustand, Begleiterkrankungen, Diabetesdauer etc. festzulegen. Der diesbezügliche HbA_{1c}-Zielbereich liegt zwischen 6,5% und 8,5% [118].

Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 4-18 zeigt die verabreichten antidiabetischen Therapien zu Beginn der Studie EMPEROR-Preserved und im Studienverlauf. Insgesamt 1.990 (33,2%) Patienten erhielten zu Studienbeginn eine blutzuckersenkende Therapie (ohne Insulin), während 862 (14,4%) Patienten Insulin und –analoga erhielten (siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Antidiabetische Therapie in der Studie EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved					
Zu Studienbeginn		**Neu begonnen nach Studienbeginn[a]**		**zu jeglichem Zeitpunkt, N (%)**	
Placebo N = 2.991 (100,0)	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**	**Placebo N = 2.991 (100,0)**	**Empagliflozin N = 2.997 (100,0)**
Antidiabetika					
1.193 (39,9)	1.162 (38,8)	473 (15,8)	393 (13,1)	1.325 (44,3)	1.269 (42,3)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline					
1.019 (34,1)	971 (32,4)	339 (11,3)	276 (9,2)	1.157 (38,7)	1.085 (36,2)
Insuline und -analoga					
428 (14,3)	434 (14,5)	213 (7,1)	171 (5,7)	548 (18,3)	534 (17,8)
a: Neu begonnene Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode N: Anzahl Patienten					

Gemäß dem Studienprotokoll konnten während der Studie fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist. Bezüglich der antidiabetischen Therapie lagen keinerlei Einschränkungen vor (außer hinsichtlich SGLT-2-Inhibitoren oder SGLT-1/2-Inhibitoren).

Darüber hinaus wurde in der EMPEROR-Preserved Studie die Überprüfung der optimalen leitliniengerechten Behandlung des Diabetes über den eCRF übergeordnet zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie abgefragt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3.1).

Über diese Abfrage wurden die Prüfärzte zusätzlich angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.

Blutzuckerzielwerte

Die Bewertung der Umsetzung einer optimierten Therapie des Diabetes mellitus erfolgt anhand des Verlaufs des HbA_{1c}-Wertes. Dieser lag für Patienten mit Diabetes mellitus zu Studienbeginn im Mittel bei 7,24% im Empagliflozin-Arm bzw. 7,27% im Placebo-Arm und liegt damit im empfohlenen Zielkorridor in Höhe von 6,5% bis 8,5% [118]. Über die Studiendauer wurde in beiden Behandlungsarmen der HbA_{1c}-Wert im empfohlenen Zielkorridor bzw. marginal darunter gehalten (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf (alle Patienten und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn) – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	**Placebo**		**Empagliflozin**	
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	**Alle Patienten N = 2.991**	**Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.472**	**Alle Patienten N = 2.997**	**Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.466**
Studienbeginn				
N (%)[a]	2.989 (99,9)	1.470 (99,9)	2.997 (100,0)	1.466 (100,0)
Mittelwert (SD)	6,48 (1,35)	7,27 (1,52)	6,46 (1,31)	7,24 (1,47)
Woche 12				
N (%)[a]	2.814 (94,1)	1.384 (94,0)	2.833 (94,5)	1.377 (93,9)
Mittelwert (SD)	6,45 (1,26)	7,19 (1,41)	6,34 (1,16)	7,02 (1,31)
Woche 32				
N (%)[a]	2.567 (85,8)	1.264 (85,9)	2.605 (86,9)	1.261 (86,0)
Mittelwert (SD)	6,50 (1,33)	7,27 (1,50)	6,39 (1,18)	7,08 (1,34)
Woche 52				
N (%)[a]	2.442 (81,6)	1.187 (80,6)	2.449 (81,7)	1.177 (80,3)
Mittelwert (SD)	6,50 (1,36)	7,29 (1,54)	6,38 (1,17)	7,08 (1,32)
Woche 76				
N (%)[a]	2.102 (70,3)	1.037 (70,4)	2.093 (69,8)	1.007 (68,7)
Mittelwert (SD)	6,48 (1,32)	7,23 (1,49)	6,38 (1,20)	7,09 (1,36)
Woche 100				
N (%)[a]	1.537 (51,4)	757 (51,4)	1.543 (51,5)	739 (50,4)
Mittelwert (SD)	6,49 (1,39)	7,23 (1,58)	6,34 (1,17)	7,03 (1,34)
Woche 124				
N (%)[a]	1.088 (36,4)	525 (35,7)	1.117 (37,3)	537 (36,6)
Mittelwert (SD)	6,45 (1,31)	7,17 (1,43)	6,36 (1,17)	7,05 (1,32)
Woche 148				
N (%)[a]	691 (23,1)	323 (21,9)	680 (22,7)	327 (22,3)
Mittelwert (SD)	6,38 (1,23)	7,11 (1,41)	6,35 (1,15)	7,03 (1,26)

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin	
HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf [%]	**Alle Patienten N = 2.991**	**Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.472**	**Alle Patienten N = 2.997**	**Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn N = 1.466**
Woche 172				
N (%)[a]	227 (7,6)	100 (6,8)	233 (7,8)	111 (7,6)
Mittelwert (SD)	6,36 (1,18)	7,13 (1,35)	6,40 (1,09)	7,02 (1,19)
Woche 196				
N (%)[a]	16 (0,5)	7 (0,5)	22 (0,7)	6 (0,4)
Mittelwert (SD)	6,50 (1,23)	7,34 (1,42)	6,23 (1,30)	7,92 (1,49)

Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation
a: Anzahl (%) Patienten in der Studie
HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Insgesamt zeigten sich bezüglich der blutzuckersenken Therapie und der erreichten HbA_{1c}-Werte in der EMPEROR-Preserved Studie keine relevanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm sowie dem Placebo-Arm, was für die qualitativ gute Umsetzung der antidiabetischen Therapie spricht.

4.3.1.2.1.1.3.5 Volumenstatus

Gemäß Niederschrift zur G-BA Beratung ist bei der Behandlung der HFpEF-Patienten eine leitliniengerechte Behandlung u.a. der Begleitsymptome zu berücksichtigen [10]. Wichtige Begleitsymptome der Herzinsuffizienz stellen periphere Ödeme, Lungenstauung bzw. -ödem, Aszites und Pleuraerguss dar, deren Behandlung eine adäquate Kontrolle des Volumenstatus erfordert. Zur Behandlung der Volumenüberladung stellen laut NVL Diuretika die wichtigste medikamentöse Therapieoption dar [2]. Entsprechend werden Diuretika für HFpEF-Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention, die in Ödemen resultieren können, empfohlen [2]. Idealerweise soll die Diuretika-Therapie der individuellen, zeitlich variablen Volumenbelastung angepasst werden [2].

Medikamentöse Therapie des Volumenstatus

Tabelle 4-14 zeigt die verabreichten diuretischen Therapien zu Beginn der Studie EMPEROR-Preserved und im Studienverlauf. Insgesamt 5.163 (86,2%) Patienten erhielten zu Studienbeginn eine diuretische Therapie. Zusätzlich wurde speziell für die Diuretika in der EMPEROR-Preserved Studie erfasst, ob eine Intensivierung bzw. Reduktion der diuretischen Therapie nach der letzten Visite stattgefunden hat. Wie aus Tabelle 4-20 hervorgeht, wurden im Verlauf der Studie fortwährend Anpassungen der diuretischen Therapie vorgenommen. Dabei wurde bei 1.094 (18,3%) Patienten bei mindestens einer Visite eine Therapieintensivierung vorgenommen, während bei 782 (13,1%) Patienten die Therapie mit Diuretika bei mindestens einer Visite verringert werden konnte (siehe Tabelle 4-20). Im Empagliflozin-

Arm wurden weniger Intensivierungen und mehr Reduktionen der diuretischen Therapie vorgenommen als im Vergleichsarm.

Tabelle 4-20: Therapieanpassungen der diuretischen Therapie im Studienverlauf – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Therapieanpassungen der diuretischen Therapie im Studienverlauf**	**Placebo** **N (%)** **2.991 (100,0)**	**Empagliflozin** **N (%)** **2.997 (100,0)**
Anzahl Patienten mit mindestens einer Visite, bei der die diuretische Therapie seit der letzten Visite		
intensiviert wurde, N (%)	611 (20,4)	483 (16,1)
reduziert wurde, N (%)	358 (12,0)	424 (14,1)
Anzahl Patienten mit fehlenden Informationen[a], N (%)	33 (1,1)	20 (0,7)
Anzahl Visiten, bei denen die diuretische Therapie seit der letzten Visite		
intensiviert wurde	839	630
unverändert blieb	17.266	17.525
reduziert wurde	445	516
keine Angabe	1.129	1.239
Anzahl Visiten mit fehlenden Informationen	1.631	1.553

a: keine Visite mit Angaben zu Veränderungen der diuretischen Therapie verfügbar

N: Anzahl Patienten

Gemäß dem Studienprotokoll konnten während der Studie fortlaufend Therapieanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass der Patient jederzeit optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist. Bezüglich der diuretischen Therapie lagen keinerlei Einschränkungen vor.

Darüber hinaus wurde in der EMPEROR-Preserved Studie die Überprüfung der optimalen leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz und anderer üblicher Begleiterkrankungen oder Symptome über den eCRF zu Studienbeginn und im Verlauf zunächst allgemein abgefragt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3.1).

Zusätzlich wurde zu Studienbeginn anhand weiterer Fragen für die Wirkstoffklasse der Diuretika konkret erfasst, ob der Patient mit diesen behandelt wird und, falls nicht, ob die Behandlung klinisch indiziert sei. Die Auswertungen hierzu zeigen, dass nur für einen sehr geringen Teil der Patienten (3,9%) eine weitere diuretische Therapie indiziert gewesen wäre und die Patienten also schon zu Studienbeginn diesbezüglich adäquat therapiert waren.

Über die oben beschriebenen Abfragen wurden die Prüfärzte zusätzlich angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.

4.3.1.2.1.1.3.6 Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Laut G-BA ist die ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ [10].

Die in der Studie EMPEROR-Preserved zusätzlich jeweils zu Empagliflozin und Placebo verabreichte patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome konnte fortwährend angepasst werden und erfolgte gemäß Protokoll nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien [93].

Die Umsetzung dieser Anforderung wurde in der Studie über den eCRF anhand einer konkreten Frage erfasst: „Is the patient receiving the best possible or best tolertated treatment for heart failure and other concomitant diseases or symptoms (e.g. hypertension, diabetes, cardiac arrhythmia, fluid retention) according to prevailing guidelines?”. Über diese Abfrage wurden die Prüfärzte angehalten, zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind. Die Auswertung hierzu zeigt, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten.

Zusätzlich wurde zu Studienbeginn anhand weiterer Fragen für die Wirkstoffklassen der Diuretika, ACE-Hemmer, ARB, Betablocker und MRA jeweils konkret erfasst, ob der Patient mit diesen behandelt wird und, falls nicht, ob die Behandlung klinisch indiziert sei. Die Auswertungen hierzu zeigen, dass nur für einen sehr geringen Teil der Patienten (je nach Wirkstoffklasse 1,5 - 3,9%) eine weitere diesbezügliche Therapie indiziert gewesen wäre und die Patienten also schon zu Studienbeginn diesbezüglich adäquat therapiert waren.

Aus den obigen Ausführungen zur Behandlung der Hypertonie, von Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus und des Volumenstatus geht hervor, dass in der Studie EMPEROR-Preserved eine fortwährende und mit den aktuellen Leitlinien konforme patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome tatsächlich erfolgt ist. Somit wurde die vom G-BA für das Anwendungsgebiet der HFpEF bestimmte zVT in der EMPEROR-Preserved Studie adäquat umgesetzt.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Die Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Preserved ist in Tabelle 4-21 und die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in Tabelle 4-22 dargestellt:

Tabelle 4-21: Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Beobachtungsdauer[a]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	2.991	2.997
Median [Jahre]	2,15	2,15
Mittelwert (SD)	2,10 (0,77)	2,10 (0,77)
a: Ab Randomisierung bis zum geplanten EOT oder Studienabbruchdatum (bei vorzeitigem Studienabbruch) EOT: End of Treatment (Ende der Behandlung); N: Anzahl Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-22: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in der Studie EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved **Behandlungsdauer mit der Studienmedikation[a]**	**Placebo**	**Empagliflozin**
Anzahl Patienten, N	2.989	2.996
Median [Jahre]	1,92	1,91
Mittelwert (SD)	1,86 (0,88)	1,87 (0,88)
a: Zeitdauer vom ersten Tag der Einnahme der Studienmedikation bis zum Tag des Behandlungsendes N: Anzahl Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie EMPEROR-Preserved betrug 2,15 Jahre sowohl im Empagliflozin-Arm als auch im Placebo-Arm. Die mediane Behandlungsdauer betrug 1,91 bzw. 1,92 Jahre. Die mediane Beobachtungsdauer und Behandlungsdauer war somit zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.

Analysepopulation

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden die in Tabelle 4-23 genannten Analysepopulationen definiert:

Tabelle 4-23: Übersicht über die Analysepopulationen – EMPEROR-Preserved

Analysepopulation	**Endpunkte**	**Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm**	
Definition		**Placebo (N=2.991)**	**Empagli-flozin (N=2.997)**
Randomised Set (RS)			
Alle randomisierten Patienten	Gesamtmortalität Kardiovaskulärer Tod Gesamthospitalisierungen Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache HHF Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz MACE-3 Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) Transitorische ischämische Attacke Kombinierter renaler Endpunkt Akute Nierenschädigung KCCQ Gesundheitszustand mittels EQ-VAS	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)
Patienten des RS ohne Vorhofflimmern			
Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese oder Hinweis auf Vorhofflimmern im EKG vor Behandlungsbeginn	Vorhofflimmern	1.477 (49,3)	1.454 (48,5)
Patienten des RS mit Prädiabetes			
kein Diabetes mellitus in der Vergangenheit und kein $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ vor Beginn der Studienbehandlung sowie HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%	Entwicklung eines Diabetes mellitus	979 (32,7)	1.001 (33,4)

Analysepopulation	**Endpunkte**	**Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm**	
Definition		**Placebo (N=2.991)**	**Empagli-flozin (N=2.997)**
Treated Set (TS)			
Alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindes-tens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben	Neigung der eGFR-Änderung zu Studienbeginn Unerwünschte Ereignisse	2.989 (99,9)	2.996 (100,0)

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HHF: Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz); KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; N: Anzahl Patienten; TS: Treated Set; RS: Randomised Set

Patientenfluss

Der Patientenfluss ist in Abbildung 27 (siehe Anhang 4-E) dargestellt.

4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EMPEROR-Preserved handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der 44,9% aller Studienteilnehmer in Europa randomisiert wurden und 71,4% in OECD-Ländern (siehe Tabelle 4-12). OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [39]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen somit keinerlei Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMPEROR-Preserved	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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

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

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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

Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-25: Matrix der Endpunkte – EMPEROR-Preserved

Endpunkt
Mortalität
Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod
Morbidität
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)
Intensivierung der Diuretika-Therapie
Intensivierung der Diuretika-Therapie
Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)
Gesamthospitalisierungen
Hospitalisierung jeglicher Ursache
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache
MACE-3
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
Transitorische ischämische Attacke
Vorhofflimmern
Entwicklung eines Diabetes mellitus
Renale Morbidität
Kombinierter renaler Endpunkt

Endpunkt
Akute Nierenschädigung
Neigung der eGFR
Lebensqualität und Gesundheitszustand
Lebensqualität (KCCQ)
Verbesserung/Verschlechterung des KCCQ-OSS/KCCQ-CSS/KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte und 15 Punkte)
Veränderung des KCCQ-OSS/KCCQ-CSS/KCCQ-TSS im Zeitverlauf
Gesundheitszustand (EQ-VAS)
Verbesserung/Verschlechterung des EQ-VAS-Scores (Responsekriterium 7 Punkte / 10 Punkte / 15 Punkte)
Veränderung des EQ-VAS-Scores im Zeitverlauf
Nebenwirkungen
Gesamtraten UE
Gesamtraten UE
UE jeglichen Schweregrades, schwere UE, SUE
UE, die zum Therapieabbruch führten
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
UE jeglichen Schweregrades, schwere UE, SUE
Präspezifizierte UE-Konzepte
AESI
Spezifische UE
Andere spezifische UE
UE nach SOC und PT
UE jeglichen Schweregrades, SUE

a: adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte)
b: Chronische Dialyse (mind. zweimal wöchentlich für mindestens 90 Tage) oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%

AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); CCU: Coronary Care Unit; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; m^2: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; min: Minute; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TSS: Total Symptom Score; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Mortalität

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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). Eine Gesamtanalyse aller

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkten zur Mortalität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Gesamtmortalität** Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache. **Kardiovaskulärer Tod** Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod Für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ wurden folgende Ereignisse gezählt (Enthält auch Todesfälle, bei denen die Todesursache nicht bestimmbar war, Details siehe [119]): 1. Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts 2. Plötzlicher Herztod 3. Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz 4. Tod aufgrund eines Schlaganfalls 5. Tod aufgrund eines kardiovaskulären Eingriffs 6. Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung 7. Tod aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache (nicht in den o.g. Ereignissen enthalten, aber mit einer spezifischen, bekannten Ursache, z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) **Details zu den Analysen:** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [119]). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Mortalität 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
Gesamtmortalität						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kardiovaskulärer Tod						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte Gesamtmortalität und Kardiovaskulärer Tod wurden verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen und damit der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu beobachten. Der Anteil aufgrund jedweder sowie aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstorbener Patienten ist im Empagliflozin-Arm niedriger als im Placebo-Arm (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkte zur Mortalität aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR[d] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Mortalität							
Gesamtmortalität							
2.991	427 (14,3)	6,67	2.997	422 (14,1)	6,60	1,00 [0,87; 1,15]	0,9893
Kardiovaskulärer Tod							
2.991	244 (8,2)	3,81	2.997	219 (7,3)	3,42	0,91 [0,76; 1,09]	0,2951

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da ausschließlich eine Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe 4.3.1.1.5), wurde keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkten zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudizierter HHF (primärer Endpunkt der Studie EMPEROR-Preserved). Der Endpunkt besteht aus folgenden Komponenten: • adjudiziertem kardiovaskulärem Tod[a] oder • adjudizierter HHF (siehe auch unten) **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF • Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte) • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) **Intensivierung der Diuretika-Therapie** • Zeit bis zur ersten Visite, bei der eine Intensivierung der Diuretika-Therapie dokumentiert wurde • Auftreten von Visiten, bei denen eine Intensivierung der Diuretika-Therapie dokumentiert wurde (erste und wiederholte) **Details zu den Analysen:** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee. Für den Endpunkt „HHF“ galten folgende Kriterien (Details siehe [119]): 1. die adjudizierte primäre Diagnose war die Einweisung in das Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz 2. der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte mindestens 12 Stunden 3. neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bezogene Symptome mit mindestens einem der folgenden Symptome: a) Dyspnoe, b) verminderte Belastungstoleranz, c) Fatigue, d) andere Symptome einer verschlechterten Endorganperfusion wie Schwindel,

Studie	Operationalisierung
	geistige Verwirrung oder Volumenüberlastung wie Gewichtszunahme oder Schwellung der unteren Extremitäten. 4. Objektiver Nachweis einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz, bestehend aus (i) mindestens zwei Ergebnissen aus körperlichen Untersuchungen oder (ii) dem Ergebnis aus einer körperlichen Untersuchung und mindestens einem laborbezogenen Kriterium. 5. Beginn oder Intensivierung einer Herzinsuffizienz-Therapie. Bei ausschließlich oralen Diuretika muss die Dauer der stationären Behandlung mindestens 24 Stunden betragen Die Intensivierung der Diuretika-Therapie wurde durch den Prüfarzt im elektronischen Prüfbogen über folgende Frage dokumentiert: „Wurde die Intensität der Diuretika-Therapie seit der letzten Visite verändert?“ Die Antwortmöglichkeiten waren „intensiviert“, „unverändert“, „verringert“, „nicht zutreffend“. Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF/Intensivierung der Diuretika-Therapie und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [94]). Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten. Details zum Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“, der als Teil des kombinierten Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ausgewertet wird, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1
a: Das Ergebnis dieser Endpunktkomponente ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. CCU: Coronary Care Unit; eCRF: elektronischer Case Report Form; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ICU: Intensivstation; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-spezifischen 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
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Intensivierung der Diuretika-Therapie						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Zudem wurden die den Endpunkten „Kardiovaskulärer Tod“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

In den Analysen zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zeigen sich konsistent für alle untersuchten Endpunkte und Operationalisierungen statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-31).

Für den Mortalitäts-assoziierten kombinierten primären Endpunkt der EMPEROR-Preserved Studie „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird unter Empagliflozin eine Risikoreduktion von 21% gegenüber Placebo erreicht (HR [95%-KI]: 0,79 [0,69; 0,90]).

Ähnliche Effekte sind für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für alle untersuchten Operationalisierungen zu beobachten:

Für die *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* wird eine Risikoreduktion von 29% unter Empagliflozin erreicht (HR [95%-KI]: 0,71 [0,60; 0,83]). Auch für die weiteren Operationalisierungen *Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte)* sowie für akut lebensbedrohliche Ereignisse, erfasst als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)*, wird im Empagliflozin-Arm eine deutliche Risikoreduktion von 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,61; 0,88]) bzw. von 29% (HR [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,97]) gegenüber dem Placebo-Arm erzielt (siehe Tabelle 4-31).

Zur Betrachtung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität werden weiterhin Ergebnisse für den Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ berichtet. Hier zeigen sich für beide untersuchten Operationalisierungen signifikante Risikoreduktionen von 24% (HR [95%-KI]: 0,76 [0,67; 0,86]) (Zeit bis zum ersten Ereignis) bzw. 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]) (erste und wiederholte Ergebnisse) (siehe Tabelle 4-31).

Insgesamt wird unter Empagliflozin eine deutliche Verringerung von Herzinsuffizienz-bedingten Morbiditätsereignissen konsistent über unterschiedliche Schweregrade erzielt; auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse wie Hospitalisierungen, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machten, oder für Ereignisse des Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkts.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Kardiovaskulärer Tod[d] oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
2.991	511 (17,1)	8,67	2.997	415 (13,8)	6,86	0,79 [0,69; 0,90][e]	0,0003[e]
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
2.991	352 (11,8)	5,97	2.997	259 (8,6)	4,28	0,71 [0,60; 0,83][e]	<0,0001[e]

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)							
2.991	352 (11,8) 541[f]	8,60	2.997	259 (8,6) 407[f]	6,46	0,73 [0,61; 0,88][g]	0,0009[g]
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)							
2.991	94 (3,1)	1,52	2.997	68 (2,3)	1,09	0,71 [0,52; 0,97][e]	0,0321[e]
Intensivierung der Diuretika-Therapie							
Intensivierung der Diuretika-Therapie							
2.991	610 (20,4)	11,12	2.997	482 (16,1)	8,45	0,76 [0,67; 0,86][e]	<0,0001[e]
Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)							
2.991	610 (20,4) 838[f]	13,30	2.997	482 (16,1) 626[f]	9,92	0,73 [0,65; 0,82][h]	<0,0001[h]

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Das Ergebnis der Endpunktkomponente „Kardiovaskulärer Tod“ ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.
e: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
f: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.
g: Joint Frailty Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [94]). (Ergebnis des terminalen Ereignisses Kardiovaskulärer Tod: HR=0,91 [0,76; 1,09]).
h: Joint Frailty Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen Intensivierung der Diuretika-Therapie und kardiovaskulärem Tod) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR Wert zu Studienbeginn. (Ergebnis des terminalen Ereignisses Kardiovaskulärer Tod: HR=0,90 [0,74; 1,09]).

CCU: Coronary Care Unit; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); PJ: Patientenjahre

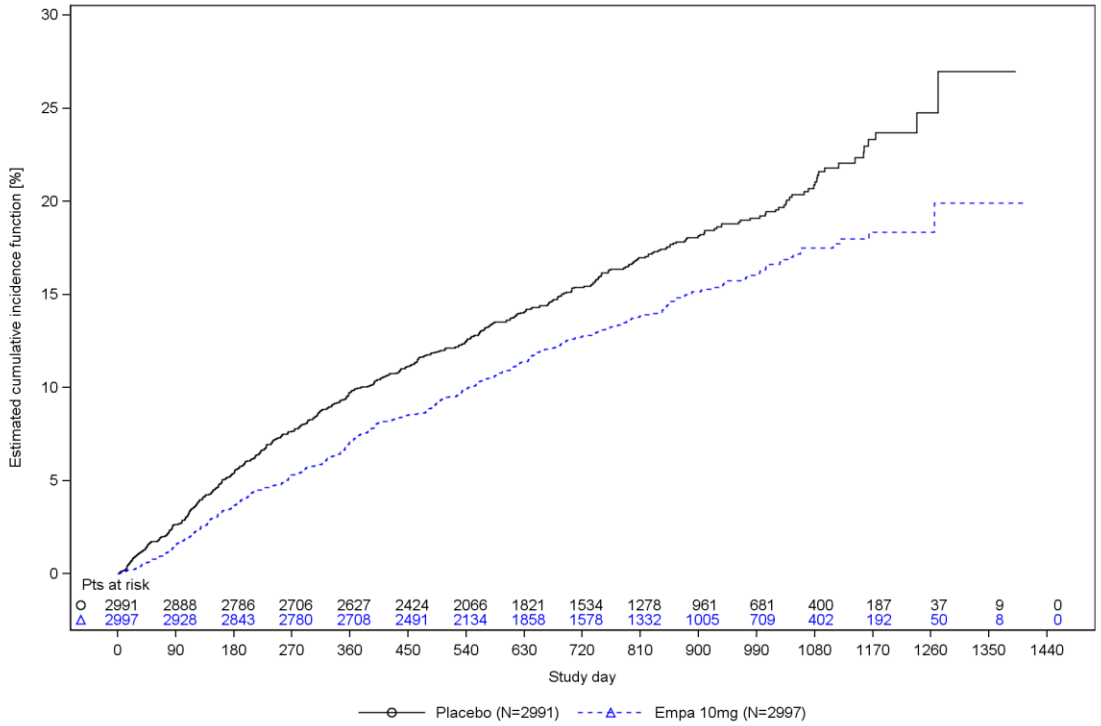


Abbildung 5: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit nicht-kardiovaskulärem Tod als konkurrierendes Risiko)

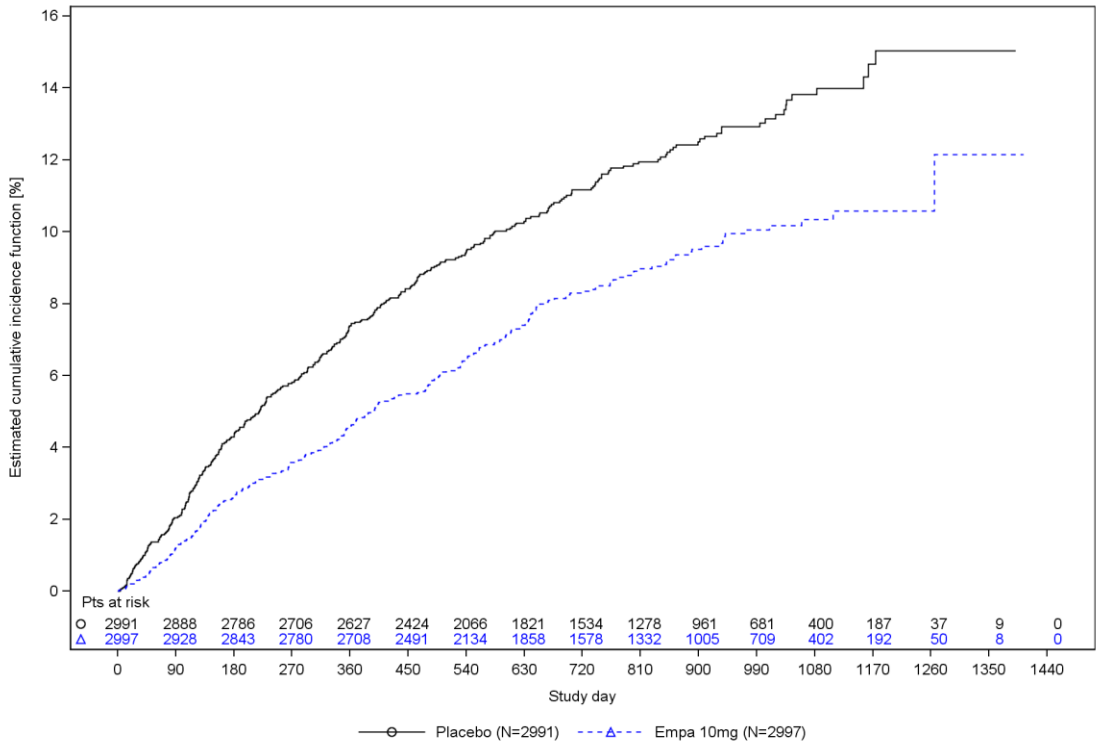


Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

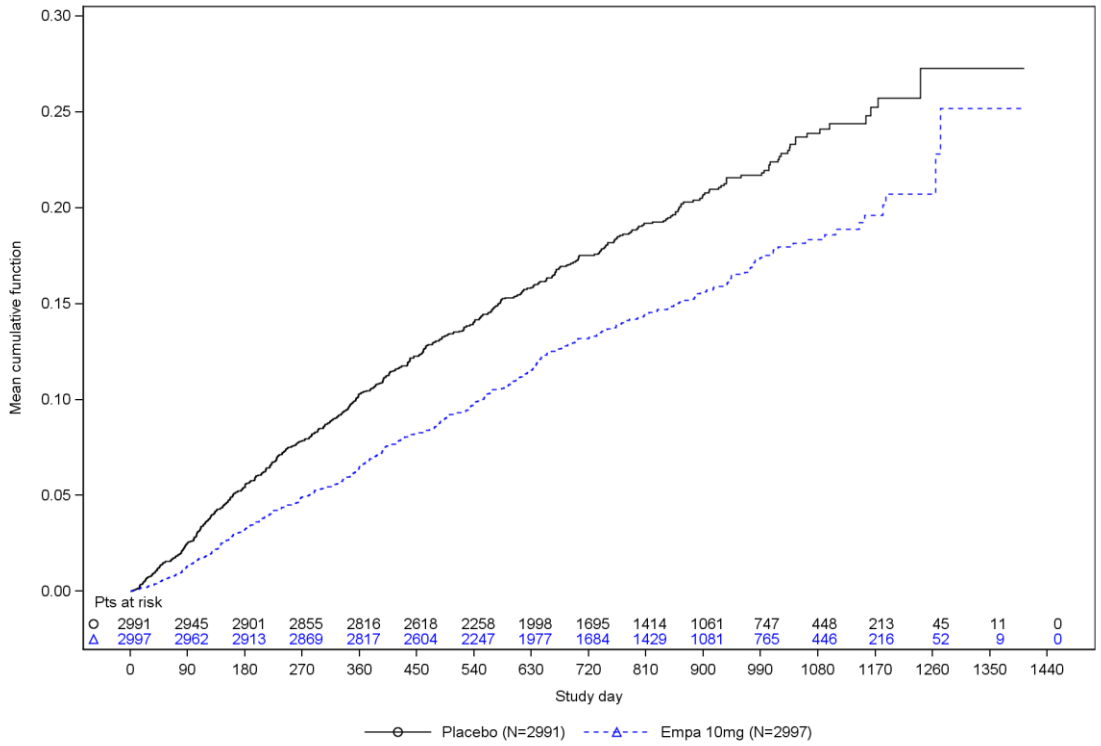


Abbildung 7: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)

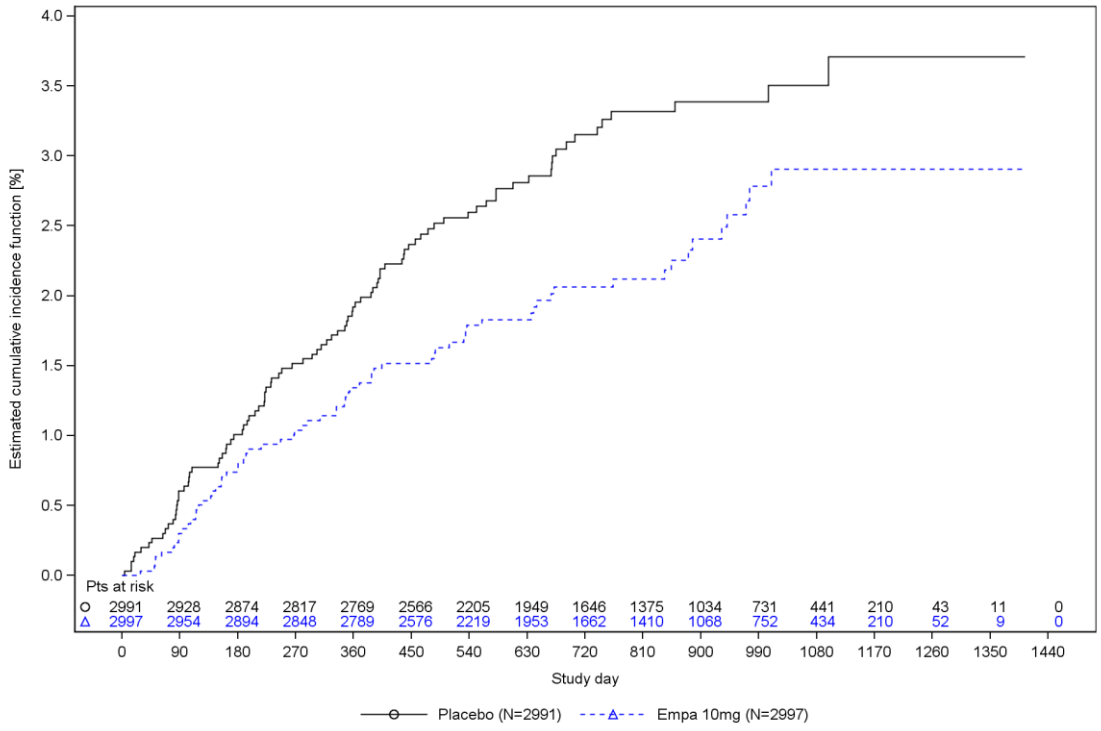


Abbildung 8: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU) (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

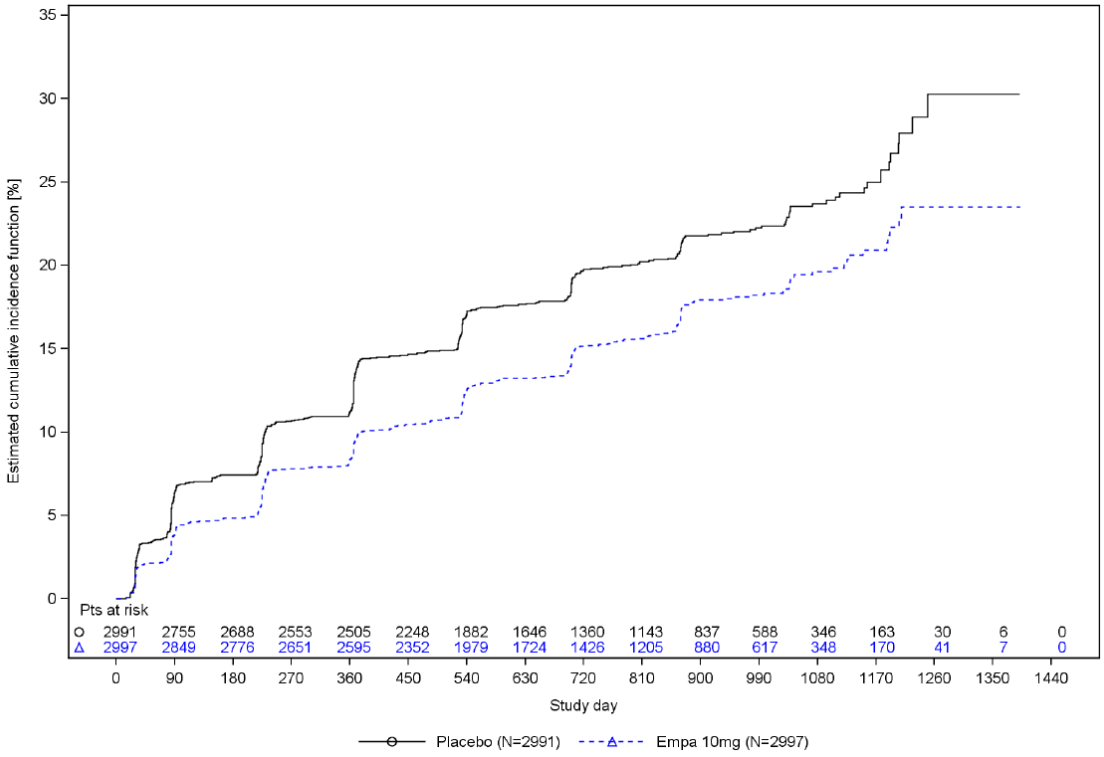


Abbildung 9: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Intensivierung der Diuretika-Therapie (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

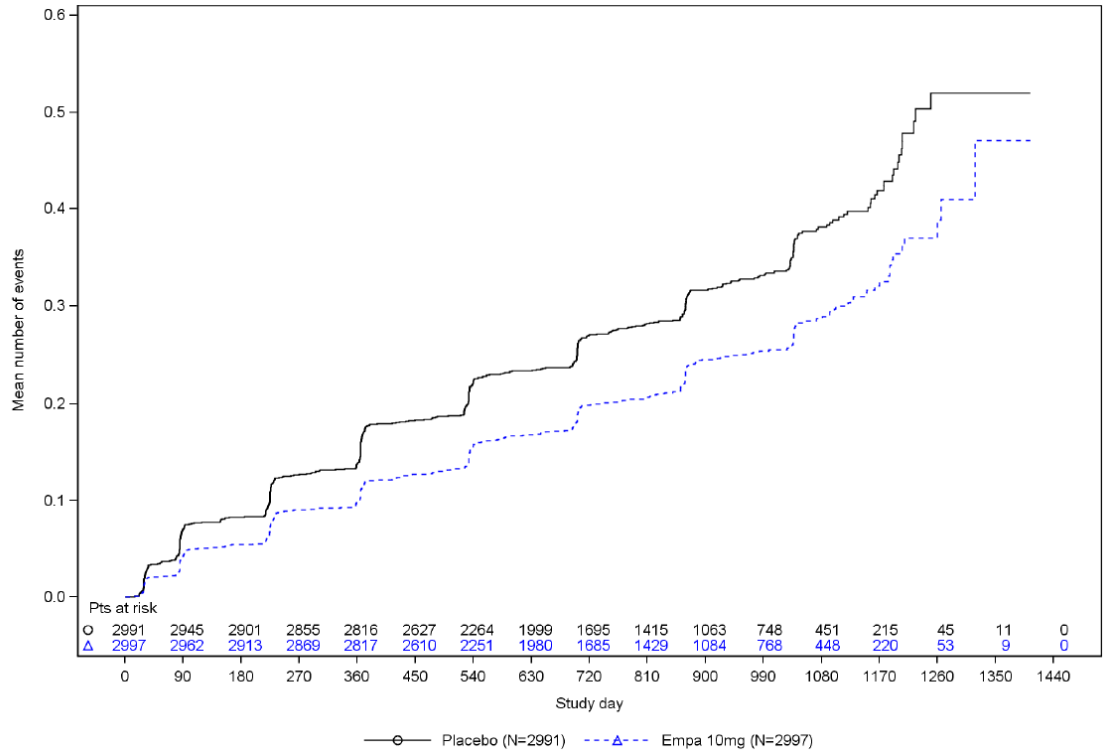


Abbildung 10: Mean Cumulative Function-Kurve zum Endpunkt Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)

4.3.1.3.1.2.2 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Gesamthospitalisierung** Hospitalisierung jeglicher Ursache • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, bestehend aus folgenden Komponenten: • Hospitalisierung jeglicher Ursache oder • Tod jeglicher Ursache[a] **Details zu den Analysen:** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für wiederholte Ereignisse erfolgte mittels eines Joint-Frailty-Modells (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Gesamtmortalität) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [94] bzw. Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

a: Das Ergebnis dieser Endpunktkomponente ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

In den Analysen zu „Gesamthospitalisierungen“ zeigt sich für die Operationalisierungen *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils HR [95%-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]). Für die Hospitalisierung jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse ist ein numerischer Vorteil zugunsten von Empagliflozin zu beobachten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
2.991	1.340 (44,8)	29,18	2.997	1.271 (42,4)	26,85	0,92 [0,85; 0,99][d]	0,0322[d]
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)							
2.991	1.340 (44,8) 2.769[e]	44,00	2.997	1.271 (42,4) 2.566[e]	40,70	0,93 [0,85; 1,01][f]	0,1012[f]
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache[g]							
2.991	1.431 (47,8)	31,16	2.997	1.356 (45,2)	28,65	0,92 [0,85; 0,99][d]	0,0253[d]

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
e: Anzahl der (wiederholten) Ereignisse.
f: Joint Frailty Modell (berücksichtigt gegenseitige Abhängigkeit zwischen wiederholter Hospitalisierung jeglicher Ursache und Tod jeglicher Ursache) mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR Wert zu Studienbeginn (Details können dem statistischen Analyseplan entnommen werden [94]. (Ergebnis des terminalen Ereignisses Tod jeglicher Ursache: HR=1,00 [0,87; 1,15]).
g: Das Ergebnis der Endpunktkomponente „Tod jeglicher Ursache“ ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); PJ: Patientenjahre

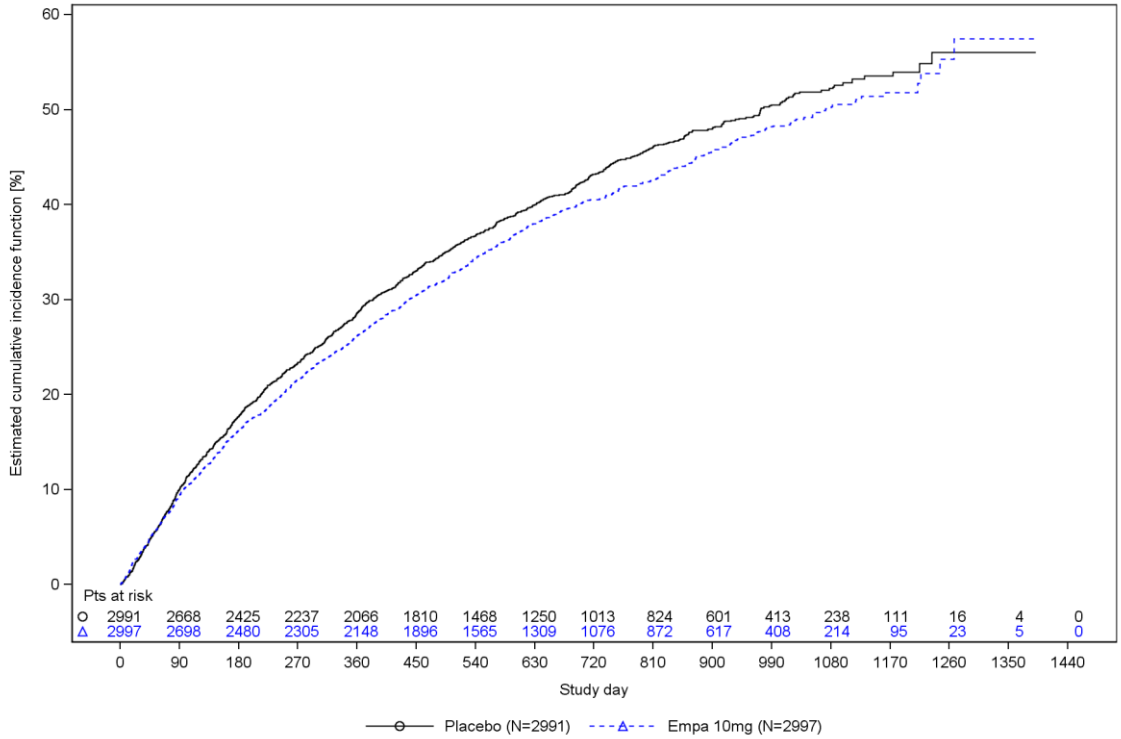


Abbildung 11: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

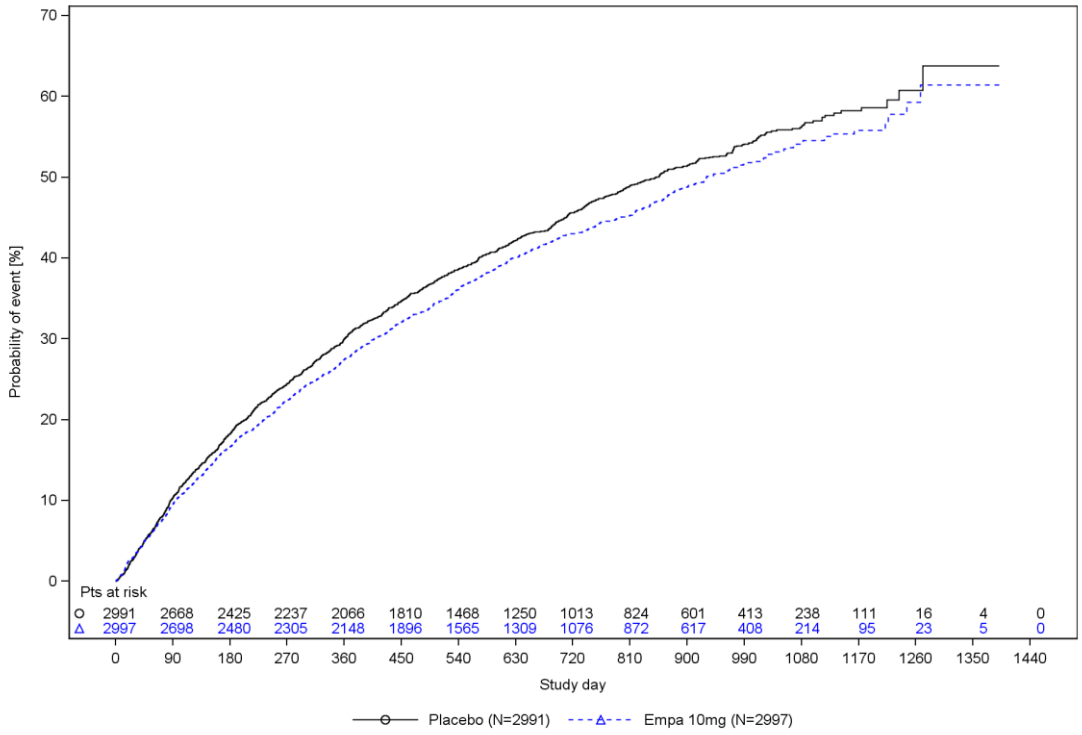


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache

4.3.1.3.1.2.3 Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache** Zeit bis zum ersten Auftreten einer vom Prüfarzt definierten Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache erfasst folgende vom Prüfarzt definierten als UE berichteten Ereignisse: • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Hospitalisierung aufgrund von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder nicht-tödlicher TIA • Hospitalisierung aufgrund einer anderen kardiovaskulären Ursache als Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Schlaganfall • Hospitalisierung aufgrund eines unerwünschtes Ereignisses, welches auch als kardiovaskulärer Tod (exklusive Myokardinfarkt oder Schlaganfall) berichtet wurde **MACE-3** Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, bestehend aus folgenden Komponenten: • adjudizierter kardiovaskulärer Tod[a] oder • adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder • adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt[b]. **Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)** Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts[b]. **Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)** Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls. **Transitorische ischämische Attacke** Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten TIA. **Vorhofflimmern** Zeit bis zum ersten Auftreten eines bisher noch nicht diagnostizierten Vorhofflimmerns (EKG-Befund oder UE mit PT „atrial fibrillation“). **Details zu den Analysen:** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ basierte die Auswertung auf allen randomisierten Patienten ohne Vorhofflimmern[c]; für die sonstigen Endpunkte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten).

Studie	Operationalisierung
	Die Adjudizierung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, externes Endpunktkomitee (Details siehe [119]) (außer für die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ und „Vorhofflimmern“). Die Auswertung für Time-to event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
a: Das Ergebnis dieser Endpunktkomponente ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. b: Ohne stumme Myokardinfarkte. c: Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese oder Hinweis auf Vorhofflimmern im EKG vor Behandlungsbeginn. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms nach MedDRA; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären 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
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MACE-3						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Transitorische ischämische Attacke						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Vorhofflimmern						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert (außer für die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ und „Vorhofflimmern“).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

In den Analysen der weiteren Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines Endpunktereignisses war im Empagliflozin-Arm um 15% geringer als im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,85 [0,77; 0,94]) (Tabelle 4-37).

Für die weiteren zur kardiovaskulären Morbidität untersuchten Endpunkte „MACE-3“ „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“, „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Transitorisch ischämische Attacke“ und „Vorhofflimmern“ ist jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu beobachten (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR[d] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache							
2.991	765 (25,6)	14,31	2.997	669 (22,3)	12,15	0,85 [0,77; 0,94]	0,0020
MACE-3[f]							
2.991	330 (11,0)	5,36	2.997	319 (10,6)	5,17	0,97 [0,83; 1,13]	0,7073
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)							
2.991	38 (1,3)	0,61	2.997	47 (1,6)	0,75	1,24 [0,81; 1,90]	0,3230
Tödlicher Myokardinfarkt							
2.991	3 (0,1)	0,05	2.997	5 (0,2)	0,08	1,71 [0,41; 7,16]	0,4631
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt							
2.991	36 (1,2)	0,58	2.997	42 (1,4)	0,67	1,17 [0,75; 1,83]	0,4869
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)							
2.991	84 (2,8)	1,35	2.997	92 (3,1)	1,48	1,10 [0,82; 1,47]	0,5393
Tödlicher Schlaganfall							
2.991	17 (0,6)	0,27	2.997	16 (0,5)	0,25	0,95 [0,48; 1,89]	0,8925
Nicht-tödlicher Schlaganfall							
2.991	69 (2,3)	1,11	2.997	78 (2,6)	1,25	1,13 [0,82; 1,56]	0,4630
Transitorische ischämische Attacke							
2.991	27 (0,9)	0,43	2.997	20 (0,7)	0,32	0,74 [0,41; 1,32]	0,3050
Vorhofflimmern							
1.477	119 (8,1)	4,04	1.454	116 (8,0)	3,95	1,00 [0,77; 1,29]	0,9790

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese oder Hinweis auf Vorhofflimmern im EKG vor Behandlungsbeginn.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
f: Die Ergebnisse der zugehörigen Komponenten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 („Kardiovaskulärer Tod“) sowie unter den Endpunkten „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ bzw. „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ dargestellt.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; PJ: Patientenjahre

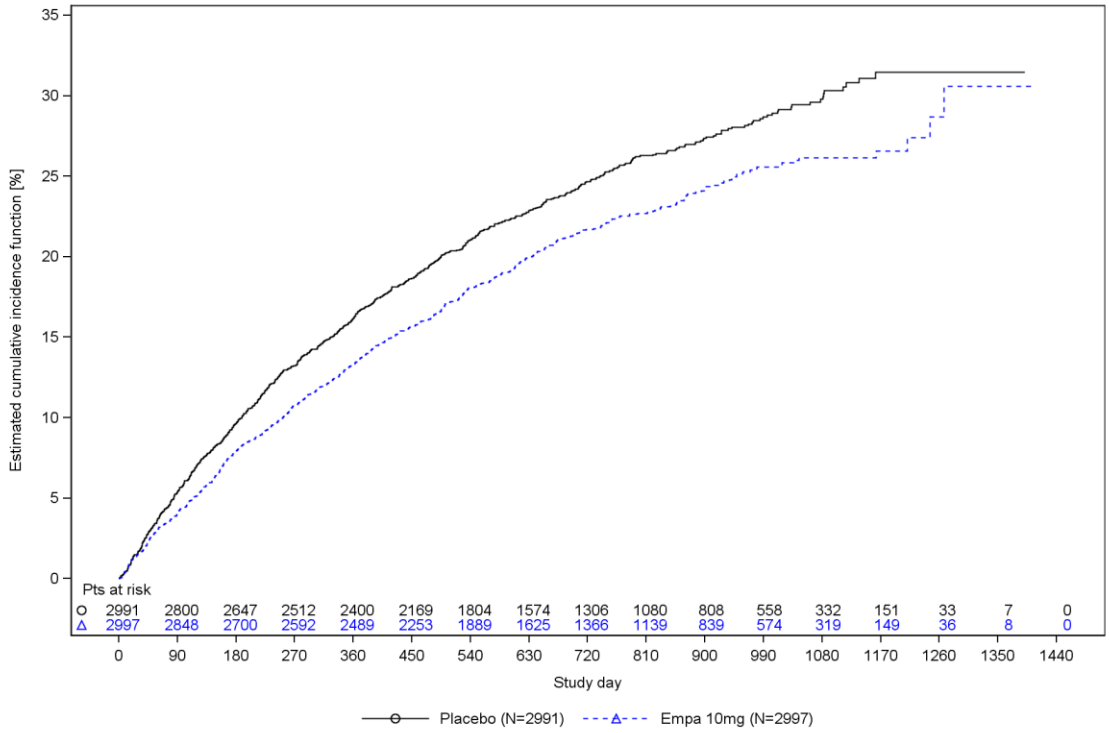


Abbildung 13: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

4.3.1.3.1.2.4 Entwicklung eines Diabetes mellitus

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Entwicklung eines Diabetes mellitus

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Entwicklung eines Diabetes mellitus** Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (definiert als HbA_{1c} ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert). **Details zur Analyse:** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf allen randomisierten Patienten mit Prädiabetes[a] zu Studienbeginn. Die Auswertung für Time-to event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
a: kein Diabetes mellitus in der Vergangenheit und kein HbA_{1c} ≥6,5% vor Beginn der Studienbehandlung sowie HbA_{1c} vor Beginn der Studienbehandlung zwischen ≥5,7% und <6,5%. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entwicklung eines Diabetes mellitus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Für den Endpunkt „Entwicklung eines Diabetes mellitus“ ist ein numerischer Vorteil für Empagliflozin gegenüber Placebo zu beobachten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Entwicklung eines Diabetes mellitus aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR[d] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Entwicklung eines Diabetes mellitus							
Entwicklung eines Diabetes mellitus							
979	137 (14,0)	7,39	1.001	120 (12,0)	6,12	0,84 [0,65; 1,07]	0,1539

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; d.h. Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); PJ: Patientenjahre

4.3.1.3.1.2.5 Renale Morbidität

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**<u>Kombinierter renaler Endpunkt</u>** Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts bestehend aus folgenden Komponenten: • Chronische Dialyse (mind. zweimal wöchentlich für mindestens 90 Tage) oder • Nierentransplantation oder • anhaltende[a] eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder anhaltende[a] eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder • anhaltende[a] Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40% **<u>Akute Nierenschädigung</u>** Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung gemäß PT („acute kidney injury“). **<u>Neigung der eGFR</u>** Entwicklung der Nierenfunktion basierend auf der Neigung (slope) der eGFR-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn. **<u>Details zur Analyse:</u>** Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten) bzw. für den Endpunkt Neigung der eGFR auf dem „Treated set“ (alle Patienten mit mindestens eine Dosis der Studienmedikation). Die Auswertung für Time-to-event Endpunkte erfolgte mittels einer Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung für den Endpunkt Neigung der eGFR erfolgte mittels eines Random-Intercept Random-Slope-Modells mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Interaktion „eGFR-Wert zu Studienbeginn*Zeit“, Interaktion „Behandlung*Zeit“, und Behandlung. Berücksichtigt wurden dabei alle vorhandenen Messwerte unter Behandlung („on treatment“, d.h. Werte bis zu 1 Tag nach letzter Studienmedikationseinnahme) Ereigniszeitkurven wurden für Endpunkte mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied für die Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige Ereigniszeitkurven für die Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Studie	Operationalisierung
a: bestimmt durch zwei oder mehr konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen.	
(CKD-EPI)$_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
Kombinierter renaler Endpunkt						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Akute Nierenschädigung						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Neigung der eGFR						
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte zur renalen Morbidität wurden verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für den Endpunkt „Neigung der eGFR“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung

erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

In den Analysen zu renaler Morbidität zeigt sich unter Empagliflozin statistisch signifikant ein um 27% geringeres Risiko für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]). In der EMPEROR-Preserved Studie handelt es sich bei allen Ereignissen, die als „Akute Nierenschädigung“ berichtet wurden um schwerwiegende Ereignisse (siehe PT-Auswertungen in Anhang 4-G). Das Ergebnis ist konsistent mit der statistisch signifikanten Risikoreduktion für das Auftreten schwerwiegender Ereignisse von akutem Nierenversagen (narrow SMQ) um 24% (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2). Für den kombinierten renalen Endpunkt ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

Für den Endpunkt „Neigung der eGFR“ wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 1,36 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Renale Morbidität aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR[d] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Renale Morbidität							
Kombinierter renaler Endpunkt							
2.991	112 (3,7)	2,23	2.997	108 (3,6)	2,13	0,95 [0,73; 1,24]	0,7243
Chronische Dialyse							
2.991	11 (0,4)	0,18	2.997	11 (0,4)	0,17	0,92 [0,40; 2,13]	0,8487

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo			**Empagliflozin**			**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**	
N[a]	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Ereignisrate pro 100 PJ[c]**	**HR[d] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Renale Morbidität							
Nierentransplantation							
2.991	0 (0)	0,00	2.997	0 (0)	0,00	1,00 [n. b.]	n. b.
Anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn)							
2.991	8 (0,3)	0,16	2.997	10 (0,3)	0,19	1,01 [0,39; 2,61]	0,9901
Anhaltende Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%							
2.991	107 (3,6)	2,13	2.997	99 (3,3)	1,95	0,92 [0,70; 1,21]	0,5467
Akute Nierenschädigung							
2.991	131 (4,4)	2,12	2.997	97 (3,2)	1,56	0,73 [0,56; 0,95]	0,0193

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem sie bekanntermaßen noch ohne Ereignis waren bzw. am Ende der geplanten Behandlungsperiode zensiert, je nachdem was früher eintrat.
c: Ereignisrate pro 100 PJ unter Risiko.
d: Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

$(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; n. b.: nicht berechnet; PJ: Patientenjahre

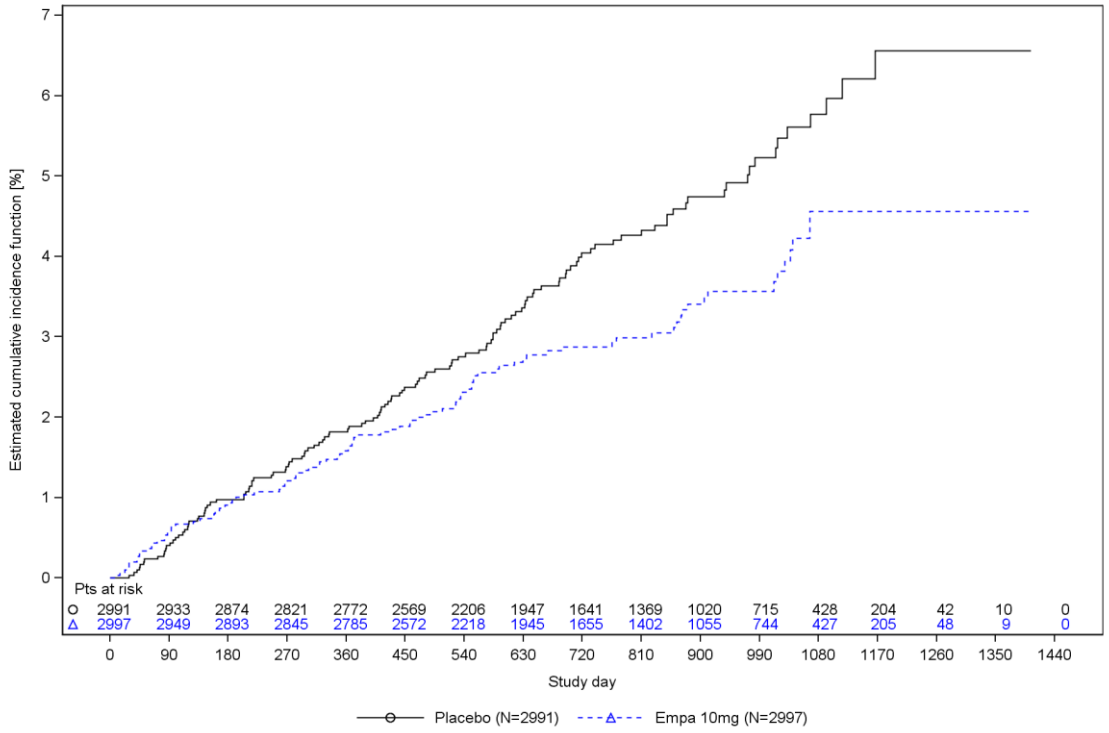


Abbildung 14: Kumulative Inzidenzkurve zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (mit Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Risiko)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Neigung der eGFR aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			**Empagliflozin**			**Unterschied Empagliflozin – Placebo (/Jahr) [95%-KI][b]; p-Wert [b]**
N[a]	**y-Achsen-abschnitt [95%-KI]**	**Neigung (/Jahr) [95%-KI]**	**N[a]**	**y-Achsen-abschnitt [95%-KI]**	**Neigung (/Jahr) [95%-KI]**	
Renale Morbidität						
Neigung der eGFR[c]						
2.911	−0,18 [−0,45; 0,08]	−2,62 [−2,83; −2,41]	2.925	−3,02 [−3,28; −2,75]	−1,25 [−1,47; −1,04]	1,36 [1,06; 1,66]; <0,0001

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Random-Intercept Random-Slope-Modell mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Interaktion „eGFR Wert zu Studienbeginn*Zeit“, Interaktion „Behandlung*Zeit“ und Behandlung [94].
c: Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (ml/min/1,73 m²) Änderung zu Studienbeginn.

$(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand

4.3.1.3.1.3.1 Lebensqualität (KCCQ)

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von KCCQ

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**KCCQ** Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen bestehend aus 23 Items zur Selbsteinschätzung von Herzinsuffizienz-Patienten hinsichtlich ihres Gesundheitszustands und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei werden die folgenden 6 Domänen untersucht, die zu verschiedenen Summenscores zusammengefasst werden: • Symptome (7 Items): Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) • Körperliche Einschränkung (6 Items) • Lebensqualität (3 Items) • Soziale Einschränkung (4 Items) • Selbstwirksamkeit (2 Items) • Symptomstabilität (1 Item) Total Symptom Score (TSS) Clinical Summary Score (CSS) Overall Summary Score (OSS) Der KCCQ wurde während der Studie zu Woche 1 (Visite 2), Woche 12 (Visite 4), Woche 32 (Visite 6), Woche 52 (Visite 8), zur Visite zum geplanten Behandlungsende (dies konnte aufgrund des Studiendesigns auch vor Woche 52 erreicht sein) sowie zur Follow-up-Visite zu Studienende (off-Treatment) erhoben. Für Patienten, für die keine validierte Version des Fragebogens in der jeweiligen Sprache verfügbar war, wurde der KCCQ nicht erhoben. Es wurden Responderanalysen für die Summenscores KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und KCCQ-TSS mit dem präspezifiziertem Responsekriterium 5 Punkte (MCID) als • „Verschlechterung um ≥5 Punkte“ • „Verbesserung um ≥5 Punkte“ zum präspezifizierten Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt. Fehlende Werte wurden dabei – soweit möglich – über den letzten vorliegenden Wert nach Studienbeginn (LOCF-Methode) imputiert. Zusätzlich zum präspezifizierten Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 wurden die jeweiligen Responderanalysen für die Erhebung basierend auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode durchgeführt („Last Value“). Darüber hinaus wurden die entsprechenden Responderanalysen zum Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) durchgeführt. Zur Analyse der „Verbesserung um ≥15 Punkte“ wurde darüber hinaus eine Auswertung unter Berücksichtigung des Ceiling-Effekts durchgeführt, in der Patienten mit >85 Punkten zum

Studie	Operationalisierung
	Studienbeginn als Responder gewertet wurden, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 Punkte war. **<u>Details zu den Analysen:</u>** Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Responderendpunktvergleiche zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels zweier verschiedener Effektmaße beschrieben: • Das RR wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI und korrespondierender p-Wert wurden nach Wald berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Das OR wurde mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Als Auswertung der stetige Werte im Zeitverlauf wurde für alle Summen- und Domänen-scores eine Analyse mittels MMRM mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn, Behandlung*Zeitpunkt und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt durchgeführt. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „erreichbare Woche” (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren. In dem MMRM werden alle Analysezeitpunkte bis einschließlich Woche 52 (Woche 12, Woche 32 und Woche 52) berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Deskriptive Werte im Zeitverlauf werden tabellarisch und als graphische Darstellungen ergänzend dargestellt.

CSS: Clinical summary score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimal klinisch relevante Differenz; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OR: Odds Ratio; OSS: Overall summary score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TSS: Total symptom score

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Details zur Validität der Analysen

Im folgenden Abschnitt wird auf die Auswertungen zu Rücklaufquoten, Imputation fehlender Werte, Erhebungszeitpunkte und Verteilung der Werte zu Studienbeginn für die durchgeführten Analysen und Operationalisierungen eingegangen und die Validität der Auswertungen eingeordnet.

Rücklaufquoten

Der Anteil der Patienten, die den KCCQ-Fragebogen ausgefüllt haben, betrug zu den geplanten Erhebungszeitpunkten Woche 12, Woche 32 und Woche 52 jeweils mehr als 80% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns an der Erhebung teilnehmen konnten und nicht verstorben waren. Zu Woche 52 betrug die Rücklaufquote über 86% und nach Woche 52 noch in etwa 75% (siehe Tabelle 4-47). Zwischen den Behandlungsgruppen lässt sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten erkennen (siehe Tabelle 4-47). Zum präspezifizierten Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 konnten designbedingt und aufgrund ihres

Vitalstatus ca. 95% der Patienten (2.838 von 2.997 [Empagliflozin] bzw. 2.843 von 2.991 [Placebo] theoretisch an der Erhebung teilnehmen (siehe Tabelle 4-47)).

Der KCCQ wurde zusätzlich im Rahmen der Visite zum geplanten Behandlungsende erhoben. Daher liegt für diejenigen Patienten, die lange genug an der Studie teilnehmen konnten, eine Erhebung über Woche 52 hinaus vor. Von den 85% aller randomisierten Patienten, die den KCCQ nach Woche 52 nochmals hätten ausfüllen können, liegen für 75% auswertbare Fragebögen vor (siehe Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für KCCQ aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved Rücklaufquoten KCCQ	**KCCQ-OSS**		**KCCQ-CSS**		**KCCQ-TSS**	
	Placebo	**Empagli-flozin**	**Placebo**	**Empagli-flozin**	**Placebo**	**Empagli-flozin**
	N[a] n[b] (%)	**N[a] n[b] (%)**	**N[a] n[b] (%)**	**N[a] n[b] (%)**	**N[a] n[b] (%)**	**N[a] n[b] (%)**
Studienbeginn	2.991 2.967 (99,2)	2.997 2.975 (99,3)	2.991 2.967 (99,2)	2.997 2.975 (99,3)	2.991 2.967 (99,2)	2.997 2.975 (99,3)
Woche 12	2.959 2.826 (95,5)	2.971 2.856 (96,1)	2.959 2.826 (95,5)	2.971 2.856 (96,1)	2.959 2.826 (95,5)	2.971 2.856 (96,1)
Woche 32	2.904 2.584 (89,0)	2.906 2.625 (90,3)	2.904 2.584 (89,0)	2.906 2.625 (90,3)	2.904 2.583 (88,9)	2.906 2.625 (90,3)
Woche 52	2.843 2.467 (86,8)	2.838 2.483 (87,5)	2.843 2.467 (86,8)	2.838 2.483 (87,5)	2.843 2.467 (86,8)	2.838 2.482 (87,5)
nach Woche 52	2.555 1.922 (75,2)	2.558 1.933 (75,6)	2.555 1.922 (75,2)	2.558 1.933 (75,6)	2.555 1.920 (75,1)	2.558 1.932 (75,5)

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

CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Bewertung des Zusatznutzens Responderanalysen für zwei unterschiedliche Erhebungszeitpunkte durchgeführt:

- Analyse zu Woche 52

  Die Analyse zu Woche 52 bildet den präspezifizierten Erhebungszeitraum ab. Zu Woche 52 fehlende Werte wurden durch den letzten nach Studienbeginn erhobenen Wert ersetzt (LOCF-Imputation, siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Die Imputationsquote unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen und betrug jeweils 14,3% (siehe Tabelle 4-48). Dabei ergaben sich fehlende Werte zum einen aufgrund von Todesfällen sowie der durch das Studiendesign bedingten unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Zum anderen aber auch aus dem Grund, dass einige vor-Ort-Visiten aufgrund der COVID-Situation ersatzweise telefonisch durchgeführt werden mussten

und der KCCQ in der Studie EMPEROR-Preserved nicht telefonisch erhoben wurde. Entsprechend handelt es sich bei den fehlenden Werten überwiegend um im methodischen Sinne zufällig fehlende Werte (Missing Completely at Random [MCAR]), die das Verzerrungspotenzial nicht erhöhen.

Ausgehend von den hohen Rücklaufquoten, dem geringen Anteil imputierter Werte und der Präspezifizierung des Auswertungszeitpunkts wird die Validität der Analyse zu Woche 52 als hoch eingestuft. Aufgrund des einheitlichen Erhebungszeitpunktes lassen sich medizinisch gut interpretierbare Aussagen ableiten.

- Analyse basierend auf dem auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode („Last Value“)

  Designbedingt kam es zu individuell unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern. Um die Lebensqualität zum jeweils spätestmöglichen Zeitpunkt zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die für jeden Patienten den letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode verwendet.

  Dabei sind die nach dem präspezifizierten Zeitpunkt „Woche 52“ erhobenen Werte keinem einheitlichen Erhebungszeitpunkt zuzuordnen, sondern erstrecken sich über ein großes Zeitfenster bis hin zu Woche 200 und fassen Erhebungen aus designbedingt patientenindividuell unterschiedlich terminierten Visiten zum geplanten Behandlungsende zusammen. Als medianer Erhebungszeitpunkt ergaben sich dabei ca. 90 Wochen [114].

  Die Validität der Analyse wird als hoch bewertet, da sie die Lebensqualität zum längsten individuellen Beobachtungszeitpunkt mit einem langen medianen Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Da der Analyse jedoch keine konkrete und einheitliche Beobachtungsdauer zugeordnet werden kann, ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse diesbezüglich eingeschränkt.

Tabelle 4-48: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden

EMPEROR-Preserved **Anzahl an Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden**	**Responderanalyse zu Woche 52 (LOCF)**		**Responderanalyse zum geplanten Behandlungsende („Last Value“)**	
	Placebo **N[a] = 2.991**	**Empagliflozin** **N[a] = 2.997**	**Placebo** **N[a] = 2.991**	**Empagliflozin** **N[a] = 2.997**
KCCQ-OSS				
Gesamtzahl Patienten, N[b] (%)	**2.867 (100,0)**	**2.884 (100,0)**	**2.869 (100,0)**	**2.886 (100,0)**
Woche 12, n (%)[c]	178 (6,2)	164 (5,7)	160 (5,6)	144 (5,0)
Woche 32, n (%)[c]	232 (8,1)	247 (8,6)	144 (5,0)	162 (5,6)
Woche 52, n (%)[c]	2.457 (85,7)	2.473 (85,7)	650 (22,7)	655 (22,7)
nach Woche 52, n (%)[c]	nicht in der Analyse berücksichtigt		1.915 (66,7)	1.925 (66,7)

EMPEROR-Preserved **Anzahl an Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden**	**Responderanalyse zu Woche 52 (LOCF)**		**Responderanalyse zum geplanten Behandlungsende („Last Value“)**	
	Placebo **N[a] = 2.991**	**Empagliflozin** **N[a] = 2.997**	**Placebo** **N[a] = 2.991**	**Empagliflozin** **N[a] = 2.997**
KCCQ-CSS				
Gesamtzahl Patienten, N[b] (%)	**2.867 (100,0)**	**2.884 (100,0)**	**2.869 (100,0)**	**2.886 (100,0)**
Woche 12, n (%)[c]	178 (6,2)	164 (5,7)	160 (5,6)	144 (5,0)
Woche 32, n (%)[c]	232 (8,1)	247 (8,6)	144 (5,0)	162 (5,6)
Woche 52, n (%)[c]	2.457 (85,7)	2.473 (85,7)	650 (22,7)	655 (22,7)
nach Woche 52, n (%)[c]	nicht in der Analyse berücksichtigt		1.915 (66,7)	1.925 (66,7)
KCCQ-TSS				
Gesamtzahl Patienten, N[b] (%)	**2.867 (100,0)**	**2.884 (100,0)**	**2.869 (100,0)**	**2.886 (100,0)**
Woche 12, n (%)[c]	178 (6,2)	164 (5,7)	160 (5,6)	144 (5,0)
Woche 32, n (%)[c]	232 (8,1)	248 (8,6)	144 (5,0)	162 (5,6)
Woche 52, n (%)[c]	2.457 (85,7)	2.472 (85,7)	652 (22,7)	656 (22,7)
nach Woche 52, n (%)[c]	nicht in der Analyse berücksichtigt		1.913 (66,7)	1.924 (66,7)

a: Anzahl Patienten in der Studie.
b: Anzahl (%) der in der jeweiligen Responderanalyse insgesamt berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen).
c: Bezogen auf die Anzahl der in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigten Patienten (N[b]).
d: Bezogen auf die Responderanalyse zu Woche 52 und die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.

CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation Carried Forward; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Zur Interpretierbarkeit der Ergebnisse von Responderanalysen für die Operationalisierung „Verschlechterung“ und „Verbesserung“ ist die Verteilung der Werte zu Studienbeginn insbesondere mit zunehmender Größe des Responsekriteriums von Bedeutung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für die KCCQ-Summenscores neben den Responderanalysen zur etablierten MCID von 5 Punkten auch Responderanalysen zum Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (15 Punkten) durchgeführt. Für diese Analysen können nur Patienten, deren Ausgangswert bei mindestens 15 Punkten liegt, eine Verschlechterung zeigen („Floor-Effekt“) und nur Patienten, deren Ausgangswert bei maximal 85 Punkten liegt, eine Verbesserung („Ceiling-Effekt“).

Die Verteilung der Werte für die KCCQ-Summenscores zu Studienbeginn in Tabelle 4-49 zeigt, dass für weniger als 1% der Patienten aufgrund ihrer niedrigen Ausgangswerte keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich war, während für 27,4% (KCCQ-OSS) bis 38,2% (KCCQ-TSS) der Patienten keine Verbesserung um 15 Punkte möglich war.

In der regulären Analyse der „Verbesserung“ werden diese Patienten, und somit ein großer Teil der Studienpopulation, als non-Responder gewertet. Um diesem Problem methodisch zu

begegnen, wurde für die Operationalisierung „Verbesserung“ zum Responsekriterium 15% der Skalenspannweite zusätzlich eine Analyse unter Berücksichtigung des Ceiling-Effekts durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Patienten mit einem Ausgangswert zu Studienbeginn von >85 Punkten wurden dabei als Responder gewertet, wenn der jeweilige zum Erhebungszeitpunkt beobachtete (oder imputierte) Wert ebenfalls >85 Punkte betrug.

Tabelle 4-49: Verteilung der Werte für KCCQ zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	KCCQ-OSS		KCCQ-CSS		KCCQ-TSS	
	Placebo	Empagli-flozin	Placebo	Empagli-flozin	Placebo	Empagli-flozin
	n[b] (%)	n[b] (%)	n[b] (%)	n[b] (%)	n[b] (%)	n[b] (%)
N[a]	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)
<15 Punkte	14 (0,5)	19 (0,6)	10 (0,3)	20 (0,7)	21 (0,7)	28 (0,9)
15-85 Punkte	2.133 (71,3)	2.136 (71,3)	2.050 (68,5)	2.062 (68,8)	1.803 (60,3)	1.805 (60,2)
>85 Punkte	820 (27,4)	820 (27,4)	907 (30,3)	893 (29,8)	1.143 (38,2)	1.142 (38,1)
Fehlende Werte	24 (0,8)	22 (0,7)	24 (0,8)	22 (0,7)	24 (0,8)	22 (0,7)

a: Anzahl (%) Patienten in der Studie zu Studienbeginn.
b: Anzahl (%) Patienten mit entsprechendem Skalenwert zu Studienbeginn.

CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz als chronisch progrediente Erkrankung stellen die Verbesserung oder der möglichst lange Erhalt einer guten Lebensqualität relevante Therapieziele dar [2]. Die behandlungsbedingte Verringerung des Risikos, eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erleiden, gewinnt insbesondere mit zunehmender Beobachtungsdauer an Bedeutung. Vor diesem Hintergrund sowie unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Operationalisierungen „Verschlechterung“ und die methodisch korrigierte Betrachtung (Ceiling-Analyse) der „Verbesserung“ unabhängig voneinander zur Ableitung des Zusatznutzens für den KCCQ als relevant erachtet.

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

Die zum KCCQ durchgeführten Responderanalysen zeigen für alle zum etablierten Responsekriterium von 5 Punkten durchgeführten Analysen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin: Sowohl für alle drei Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und

KCCQ-TSS), als auch für beide Operationalisierungen („Verbesserung“ und „Verschlechterung“) und beide Erhebungszeitpunkte (präspezifizierter Zeitpunkt zu Woche 52 sowie basierend auf dem letzten Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode „Last Value“) (Tabelle 4-50).

Für die zusätzlich zum Responsekriterium von 15 Punkten durchgeführten Auswertungen sind für die Operationalisierung „Verschlechterung“ ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für alle Summenscores und zu beiden Erhebungszeitpunkten zu beobachten.

Für die Operationalisierung „Verbesserung“ zeigen sich in der Standardanalyse (ohne Ceiling-Korrektur) keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (außer für den KCCQ-CSS zur Erhebung „Last Value“). Unter Anwendung der Ceiling-Korrektur wird jedoch fast durchgängig (außer für den KCCQ-CSS zu Woche 52) statistische Signifikanz erreicht und der Behandlungsvorteil von Empagliflozin sichtbar (Tabelle 4-50).

Insgesamt zeigen die durchgeführten Analysen zum KCCQ sehr konsistente statistisch signifikante deutliche Vorteile von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm, sowohl für die Reduktion des Risikos einer relevanten Verschlechterung, als auch für eine relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für KCCQ-Summenscores (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungs-zeitpunkt	**Placebo**		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**		
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**OR [95%-KI][c]**	**RR [95%-KI][d]**	**p-Wert[d]**
KCCQ OSS							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	796 (27,8)	2.884	640 (22,2)	0,74 [0,66; 0,84]	0,81 [0,74; 0,88]	<0,0001
Last Value	2.869	854 (29,8)	2.886	719 (24,9)	0,78 [0,70; 0,88]	0,84 [0,78; 0,92]	<0,0001
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	1.234 (43,0)	2.884	1.358 (47,1)	1,18 [1,05; 1,32]	1,07 [1,02; 1,13]	0,0121
Last Value	2.869	1.156 (40,3)	2.886	1.336 (46,3)	1,30 [1,16; 1,45]	1,12 [1,06; 1,19]	<0,0001
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	348 (12,1)	2.884	261 (9,0)	0,72 [0,61; 0,86]	0,75 [0,65; 0,87]	0,0002
Last Value	2.869	399 (13,9)	2.886	348 (12,1)	0,85 [0,73; 1,00]	0,87 [0,77; 1,00]	0,0455
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	576 (20,1)	2.884	642 (22,3)	1,11 [0,96; 1,28]	1,05 [0,96; 1,15]	0,2962
Last Value	2.869	586 (20,4)	2.886	667 (23,1)	1,15 [1,00; 1,32]	1,07 [0,98; 1,17]	0,1353

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungs-zeitpunkt	**Placebo**		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**		
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**OR [95%-KI][c]**	**RR [95%-KI][d]**	**p-Wert[d]**
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur[e])							
Woche 52	2.867	1.136 (39,6)	2.884	1.255 (43,5)	1,19 [1,07; 1,32]	1,10 [1,04; 1,17]	0,0016
Last Value	2.869	1.134 (39,5)	2.886	1.253 (43,4)	1,19 [1,06; 1,32]	1,10 [1,04; 1,17]	0,0018
KCCQ CSS							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	809 (28,2)	2.884	696 (24,1)	0,81 [0,72; 0,91]	0,86 [0,79; 0,94]	0,0005
Last Value	2.869	879 (30,6)	2.886	762 (26,4)	0,81 [0,72; 0,91]	0,87 [0,80; 0,94]	0,0004
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.876	1.186 (41,4)	2.884	1.312 (45,5)	1,20 [1,07; 1,34]	1,08 [1,02; 1,14]	0,0072
Last Value	2.869	1.144 (39,9)	2.886	1.267 (43,9)	1,19 [1,06; 1,34]	1,08 [1,02; 1,14]	0,0085
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	374 (13,0)	2.884	298 (10,3)	0,77 [0,65; 0,90]	0,80 [0,69; 0,92]	0,0015
Last Value	2.869	446 (15,5)	2.886	348 (12,1)	0,74 [0,63; 0,86]	0,78 [0,68; 0,88]	0,0001
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	600 (20,9)	2.884	652 (22,6)	1,07 [0,93; 1,24]	1,03 [0,94; 1,12]	0,5808
Last Value	2.869	569 (19,8)	2.886	669 (23,2)	1,22 [1,06; 1,41]	1,11 [1,01; 1,22]	0,0269
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur[e])							
Woche 52	2.867	1.253 (43,7)	2.884	1.315 (45,6)	1,09 [0,98; 1,21]	1,05 [0,99; 1,11]	0,1176
Last Value	2.869	1.183 (41,2)	2.886	1.315 (45,6)	1,21 [1,08; 1,34]	1,11 [1,04; 1,17]	0,0005
KCCQ TSS							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	820 (28,6)	2.884	666 (23,1)	0,76 [0,67; 0,85]	0,82 [0,75; 0,89]	<0,0001
Last Value	2.869	850 (29,6)	2.886	703 (24,4)	0,77 [0,69; 0,87]	0,84 [0,77; 0,91]	<0,0001
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	1.186 (41,4)	2.884	1.351 (46,8)	1,25 [1,12; 1,41]	1,10 [1,04; 1,16]	0,0008
Last Value	2.869	1.198 (41,8)	2.886	1.360 (47,1)	1,25 [1,11; 1,41]	1,09 [1,04; 1,15]	0,0012
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	401 (14,0)	2.884	298 (10,3)	0,72 [0,61; 0,84]	0,75 [0,65; 0,86]	<0,0001
Last Value	2.869	457 (15,9)	2.886	337 (11,7)	0,71 [0,60; 0,82]	0,75 [0,66; 0,85]	<0,0001

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungs-zeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI][c]	RR [95%-KI][d]	p-Wert[d]
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	648 (22,6)	2.884	754 (26,1)	1,19 [1,03; 1,37]	1,08 [0,99; 1,18]	0,0655
Last Value	2.869	681 (23,7)	2.886	790 (27,4)	1,20 [1,04; 1,38]	1,08 [1,00; 1,17]	0,0617
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur[e])							
Woche 52	2.867	1.479 (51,6)	2.884	1.620 (56,2)	1,23 [1,10; 1,36]	1,09 [1,04; 1,15]	0,0002
Last Value	2.869	1.478 (51,5)	2.886	1.646 (57,0)	1,27 [1,14; 1,41]	1,11 [1,06; 1,16]	<0,0001

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen).
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI und p-Wert von Test nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
e: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 war.

CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); OR: Odds ratio; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TSS: Total Symptom Score

Die stetige Analyse der KCCQ-Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS, KCCQ-TSS) an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) ist in Tabelle 4-51 dargestellt; die Ergebnisse zu den KCCQ-Domänenscores in Tabelle 4-52.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der KCCQ-Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS, KCCQ-TSS) an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt
N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	Mittlere Differenz [95% KI], p-Wert[b]
KCCQ-OSS						
2.457	72,75 (0,30)	3,24 (0,30)	2.473	74,35 (0,30)	4,84 (0,30)	1,60 [0,76; 2,44], 0,0002
KCCQ-CSS						
2.457	73,75 (0,31)	2,81 (0,31)	2.473	75,25 (0,31)	4,31 (0,31)	1,50 [0,64; 2,36], 0,0007

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt
N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	Mittlere Differenz [95% KI], p-Wert[b]
KCCQ-TSS						
2.457	77,48 (0,33)	3,63 (0,33)	2.472	79,55 (0,33)	5,70 (0,33)	2,07 [1,15; 2,99], <0,0001

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Aus MMRM mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Behandlung*Visite und Wert zu Studienbeginn*Visite. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „erreichbare Woche" (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2).

CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); OSS: Overall Summary Score; SE: Standard Error (Standardfehler); TSS: Total Symptom Score

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der KCCQ-Domänenscores an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt
N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	Mittlere Differenz [95% KI], p-Wert[b]
KCCQ – Symptom-Häufigkeit						
2.457	76,58 (0,36)	3,69 (0,36)	2.471	78,61 (0,36)	5,72 (0,36)	2,03 [1,04; 3,03], <0,0001
KCCQ – Symptom-Schwere						
2.457	78,44 (0,35)	3,63 (0,35)	2.472	80,45 (0,35)	5,65 (0,35)	2,01 [1,04; 2,98], <0,0001
KCCQ – Körperliche Einschränkung						
2.377	69,90 (0,38)	1,84 (0,38)	2.406	70,71 (0,38)	2,64 (0,38)	0,80 [-0,24; 1,85], 0,1316
KCCQ – Lebensqualität						
2.457	70,35 (0,37)	4,29 (0,37)	2.472	71,89 (0,36)	5,83 (0,36)	1,54 [0,52; 2,55], 0,0030
KCCQ – Soziale Einschränkung						
2.190	73,01 (0,45)	2,93 (0,45)	2.207	74,80 (0,45)	4,72 (0,45)	1,79 [0,55; 3,03], 0,0047
KCCQ – Selbstwirksamkeit						
2.455	79,52 (0,38)	5,97 (0,38)	2.469	79,35 (0,37)	5,80 (0,37)	-0,17 [-1,21; 0,87], 0,7529
KCCQ – Symptomstabilität						
2.455	54,99 (0,38)	1,31 (0,38)	2.472	54,79 (0,38)	1,11 (0,38)	-0,20 [-1,27; 0,86], 0,7078

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt
N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	Mittlere Differenz [95% KI], p-Wert[b]

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Aus MMRM mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Behandlung*Visite und Wert zu Studienbeginn*Visite. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „erreichbare Woche" (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); SE: Standard Error (Standardfehler)

Tabelle 4-53: Deskriptive Werte der KCCQ-Summenscores (KCCQ-OSS, KCCQ-CSS, KCCQ-TSS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte KCCQ										
Zeitpunkt	Placebo N (%) = 2.991 (100,0)					Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)				
	N (%)[a]	MW (SD)	SE	Median	Spann-weite	N (%)[a]	MW (SD)	SE	Median	Spann-weite
KCCQ-OSS										
Studienbeginn	2.967 (99,2)	69,29 (20,71)	0,38	72,40	5,2 – 100,0	2.975 (99,3)	68,60 (21,47)	0,39	72,40	1,6 – 100,0
Woche 12	2.826 (94,5)	72,97 (20,11)	0,38	77,60	2,1 – 100,0	2.856 (95,3)	73,62 (20,06)	0,38	77,86	2,1 – 100,0
Woche 32	2.584 (86,4)	73,52 (20,42)	0,40	78,39	1,8 – 100,0	2.625 (87,6)	74,41 (20,05)	0,39	79,17	7,0 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	73,46 (20,35)	0,41	77,92	3,6 – 100,0	2.483 (82,8)	74,50 (20,49)	0,41	79,53	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.922 (64,3)	73,76 (20,37)	0,46	78,13	0,0 – 100,0	1.933 (64,5)	75,30 (20,26)	0,46	80,47	3,1 – 100,0
KCCQ-CSS										
Studienbeginn	2.967 (99,2)	70,65 (20,78)	0,38	73,44	7,3 - 100,0	2.975 (99,3)	70,20 (21,44)	0,39	73,96	0,0 – 100,0
Woche 12	2.826 (94,5)	74,11 (20,16)	0,38	78,13	4,2 – 100,0	2.856 (95,3)	74,84 (20,14)	0,38	78,85	4,2 – 100,0
Woche 32	2.584 (86,4)	74,50 (20,57)	0,40	78,65	0,0 – 100,0	2.625 (87,6)	75,22 (20,48)	0,40	79,17	5,7 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	74,36 (20,67)	0,42	79,17	7,3 – 100,0	2.483 (82,8)	75,45 (20,67)	0,41	80,21	0,0 – 100,0

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte KCCQ										
Zeitpunkt	**Placebo N (%) = 2.991 (100,0)**					**Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)**				
	N (%)[a]	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**	**N (%)[a]**	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**
nach Woche 52	1.922 (64,3)	74,75 (20,53)	0,47	79,17	0,0 – 100,0	1.933 (64,5)	76,22 (20,47)	0,47	81,25	2,1 – 100,0
KCCQ-TSS										
Studienbeginn	2.967 (99,2)	73,97 (21,66)	0,40	78,13	4,2 – 100,0	2.975 (99,3)	72,94 (22,31)	0,41	77,08	0,0 – 100,0
Woche 12	2.826 (94,5)	77,89 (20,43)	0,38	83,33	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	79,00 (20,17)	0,38	84,38	0,0 – 100,0
Woche 32	2.583 (86,4)	78,24 (20,58)	0,40	83,33	0,0 – 100,0	2.625 (87,6)	79,00 (20,59)	0,40	84,38	0,0 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	78,13 (20,94)	0,42	83,33	6,3 – 100,0	2.482 (82,8)	79,57 (20,39)	0,41	85,42	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.920 (64,2)	78,94 (20,43)	0,47	83,33	0,0 – 100,0	1.932 (64,5)	80,58 (20,26)	0,46	87,50	0,0 – 100,0

Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation.

a: Anzahl (%) Patienten in der Studie.

CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MW: Mittelwert; OSS: Overall Summary Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); TSS: Total Symptom Score

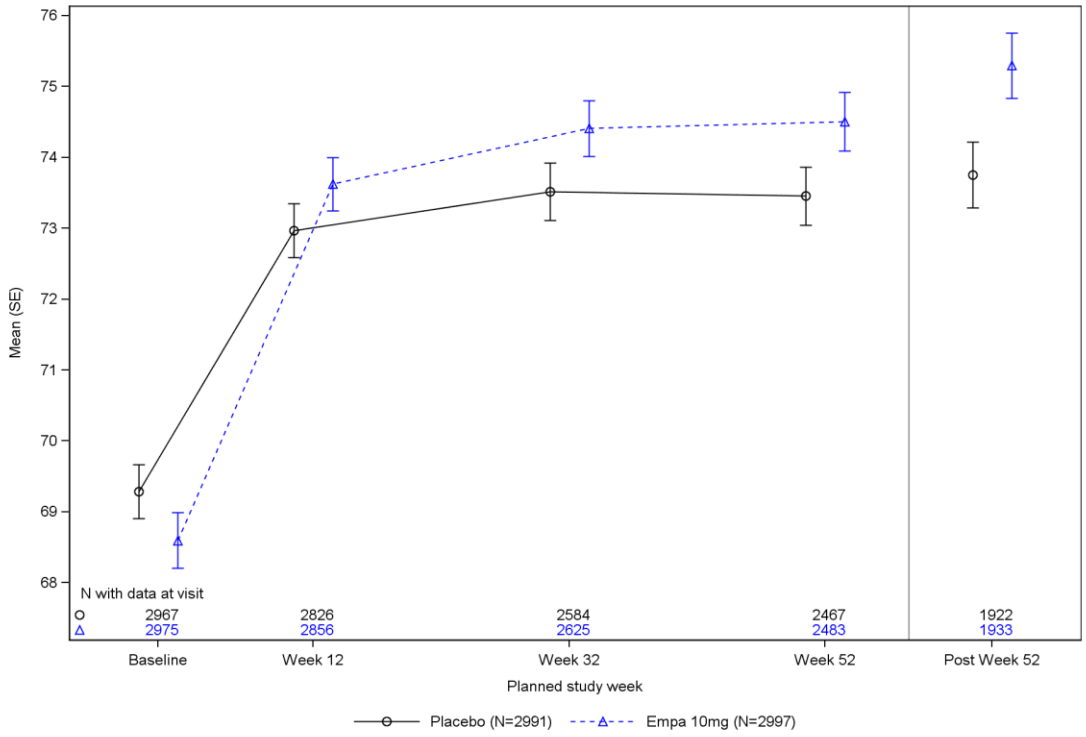


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-OSS

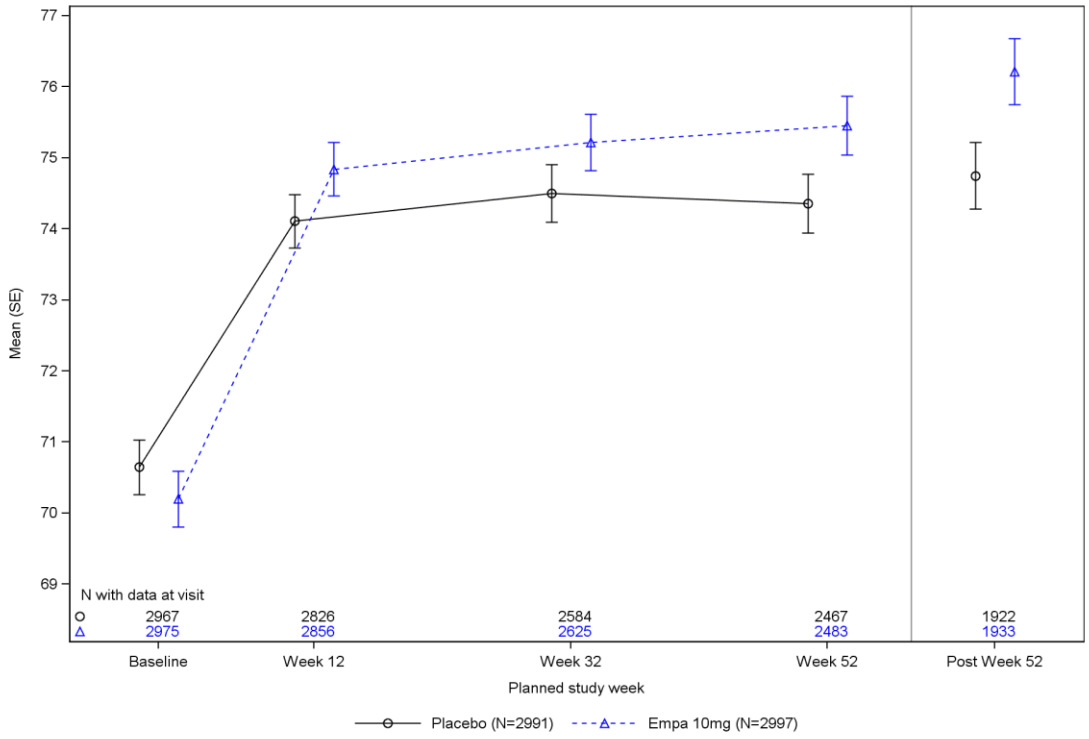


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-CSS

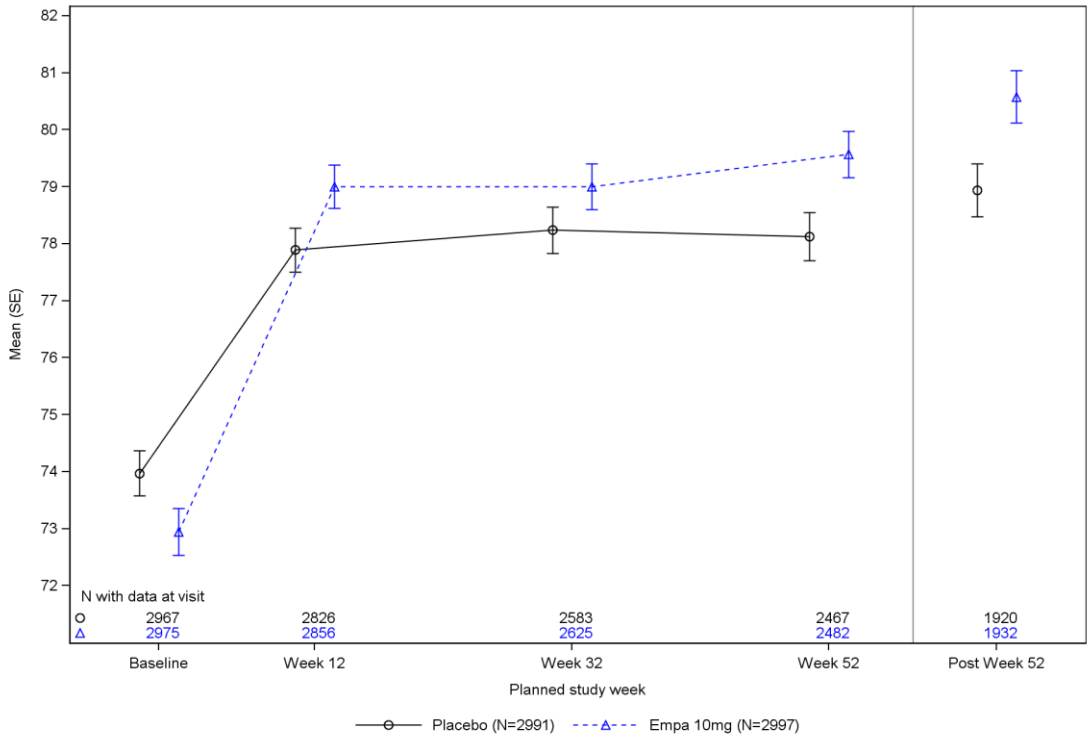


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt KCCQ-TSS

Tabelle 4-54: Deskriptive Werte der KCCQ-Domänenscores im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte KCCQ Domänenscores										
Zeitpunkt	**Placebo N (%) = 2.991 (100,0)**					**Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)**				
	N (%)[a]	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**	**N (%)[a]**	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**
KCCQ – Symptom-Häufigkeit										
Studien-beginn	2.967 (99,2)	72,99 (23,02)	0,42	77,08	0,0 – 100,0	2.975 (99,3)	71,92 (23,78)	0,44	77,08	0,0 – 100,0
Woche 12	2.826 (94.5)	76.88 (21,85)	0,41	83,33	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	78,21 (21,53)	0,40	83,33	0,0 – 100,0
Woche 32	2.583 (86,4)	77,35 (21,83)	0,43	83,33	0,0 – 100,0	2.625 (87,6)	78,15 (21,67)	0,42	83,33	0,0 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	77,23 (22,08)	0,44	83,33	0,0 – 100,0	2.481 (82,8)	78,65 (21,70)	0,44	83,33	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.920 (64,2)	77,82 (21,48)	0,49	83,33	0,0 – 100,0	1.931 (64,4)	79,63 (21,28)	0,48	85,42	0,0 – 100,0

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte KCCQ Domänenscores										
Zeitpunkt	**Placebo N (%) = 2.991 (100,0)**					**Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)**				
	N (%)[a]	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**	**N (%)[a]**	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**
KCCQ – Symptom-Schwere										
Studien-beginn	2.967 (99,2)	74,95 (22,23)	0,41	83,33	0,0 – 100,0	2.975 (99,3)	73,96 (22,89)	0,42	83,33	0,0 – 100,0
Woche 12	2.826 (94,5)	78,90 (20,72)	0,39	83,33	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	79,79 (20,42)	0,38	83,33	0,0 – 100,0
Woche 32	2.583 (86,4)	79,12 (20,98)	0,41	83,33	0,0 – 100,0	2.625 (87,6)	79,86 (21,13)	0,41	83,33	0,0 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	79,03 (21,41)	0,43	83,33	0,0 – 100,0	2.482 (82,8)	80,48 (20,68)	0,42	83,33	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.920 (64,2)	80,06 (20,91)	0,48	83,33	0,0 – 100,0	1.932 (64,5)	81,56 (20,69)	0,47	83,33	0,0 – 100,0
KCCQ – Körperliche Einschränkung										
Studien-beginn	2.929 (97,9)	67,21 (23,88)	0,44	70,83	0,0 – 100,0	2.931 (97,8)	67,36 (24,39)	0,45	70,83	0,0 – 100,0
Woche 12	2.779 (92,9)	70,16 (23,59)	0,45	75,00	0,0 – 100,0	2.802 (93,5)	70,42 (23,97)	0,45	75,00	0,0 – 100,0
Woche 32	2.537 (84,8)	70,61 (24,20)	0,48	75,00	0,0 – 100,0	2.581 (86,1)	71,22 (24,18)	0,48	75,00	0,0 – 100,0
Woche 52	2.413 (80,7)	70,39 (24,14)	0,49	75,00	0,0 – 100,0	2.439 (81,4)	71,09 (24,57)	0,50	75,00	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.863 (62,3)	70,27 (24,37)	0,56	75,00	0,0 – 100,0	1.897 (63,3)	71,57 (24,42)	0,56	75,00	0,0 – 100,0
KCCQ – Lebensqualität										
Studien-beginn	2.967 (99,2)	65,98 (23,12)	0,42	66,67	0,0 – 100,0	2.975 (99,3)	65,06 (23,91)	0,44	66,67	0,0 – 100,0
Woche 12	2.826 (94,5)	70,12 (22,09)	0,42	75,00	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	70,71 (22,02)	0,41	75,00	0,0 – 100,0
Woche 32	2.584 (86,4)	71,17 (22,48)	0,44	75,00	0,0 – 100,0	2.624 (87,6)	72,10 (21,71)	0,42	75,00	0,0 – 100,0
Woche 52	2.467 (82,5)	71,05 (21,78)	0,44	75,00	0,0 – 100,0	2.482 (82,8)	72,03 (22,20)	0,45	75,00	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.920 (64,2)	71,59 (21,80)	0,50	75,00	0,0 – 100,0	1.932 (64,5)	73,02 (21,79)	0,50	75,00	0,0 – 100,0
KCCQ – Soziale Einschränkung										
Studien-beginn	2.810 (93,9)	69,64 (27,57)	0,52	75,00	0,0 – 100,0	2.796 (93,3)	68,86 (28,32)	0,54	75,00	0,0 – 100,0

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte KCCQ Domänenscores										
Zeitpunkt	**Placebo N (%) = 2.991 (100,0)**					**Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)**				
	N (%)[a]	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**	**N (%)[a]**	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**
Woche 12	2.652 (88,7)	73,44 (26,86)	0,52	81,25	0,0 – 100,0	2.680 (89,4)	74,07 (26,64)	0,51	83,33	0,0 – 100,0
Woche 32	2.400 (80,2)	73,87 (27,10)	0,55	83,33	0,0 – 100,0	2.477 (82,6)	75,02 (26,32)	0,53	83,33	0,0 – 100,0
Woche 52	2.287 (76,5)	73,97 (26,88)	0,56	81,25	0,0 – 100,0	2.320 (77,4)	74,95 (26,37)	0,55	83,33	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.715 (57,3)	73,78 (27,28)	0,66	81,25	0,0 – 100,0	1.724 (57,5)	75,47 (26,68)	0,64	83,33	0,0 – 100,0
KCCQ – Selbstwirksamkeit										
Studien-beginn	2.966 (99,2)	73,71 (24,01)	0,44	75,00	0,0 – 100,0	2.974 (99,2)	73,28 (23,86)	0,44	75,00	0,0 – 100,0
Woche 12	2.824 (94,4)	77,63 (22,07)	0,42	75,00	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	78,09 (21,67)	0,41	75,00	0,0 – 100,0
Woche 32	2.582 (86,3)	79,00 (21,36)	0,42	75,00	0,0 – 100,0	2.623 (87,5)	78,78 (21,33)	0,42	87,50	0,0 – 100,0
Woche 52	2.466 (82,4)	79,69 (21,01)	0,42	87,50	0,0 – 100,0	2.480 (82,7)	79,33 (20,89)	0,42	75,00	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.920 (64,2)	79,52 (20,58)	0,47	75,00	0,0 – 100,0	1.931 (64,4)	79,34 (20,66)	0,47	87,50	0,0 – 100,0
KCCQ – Symptomstabilität										
Studien-beginn	2.967 (99,2)	53,78 (17,23)	0,32	50,00	0,0 – 100,0	2.975 (99,3)	53,56 (16,78)	0,31	50,00	0,0 – 100,0
Woche 12	2.825 (94,5)	57,75 (20,15)	0,38	50,00	0,0 – 100,0	2.856 (95,3)	58,07 (19,98)	0,37	50,00	0,0 – 100,0
Woche 32	2.581 (86,3)	56,09 (20,42)	0,40	50,00	0,0 – 100,0	2.624 (87,6)	56,70 (19,90)	0,39	50,00	0,0 – 100,0
Woche 52	2.465 (82,4)	55,00 (19,81)	0,40	50,00	0,0 – 100,0	2.482 (82,8)	54,89 (18,95)	0,38	50,00	0,0 – 100,0
nach Woche 52	1.921 (64,2)	53,51 (18,59)	0,42	50,00	0,0 – 100,0	1.930 (64,4)	53,70 (18,10)	0,41	50,00	0,0 – 100,0

Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation.

a: Anzahl (%) Patienten in der Studie.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

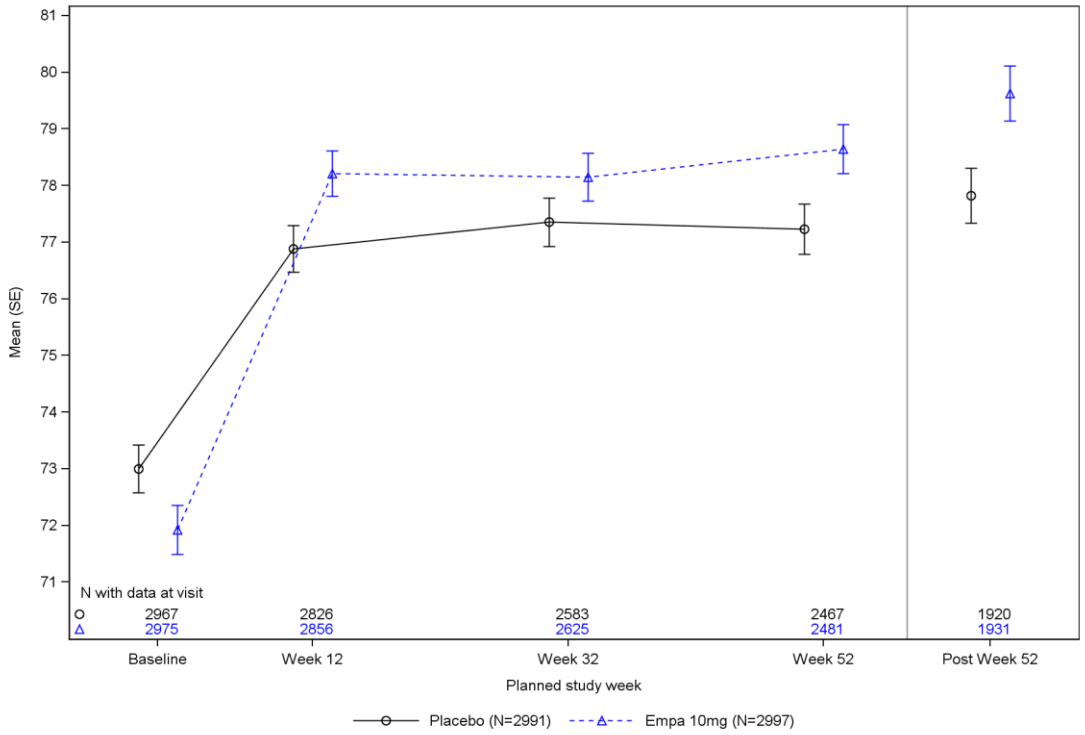


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptom-Häufigkeit“

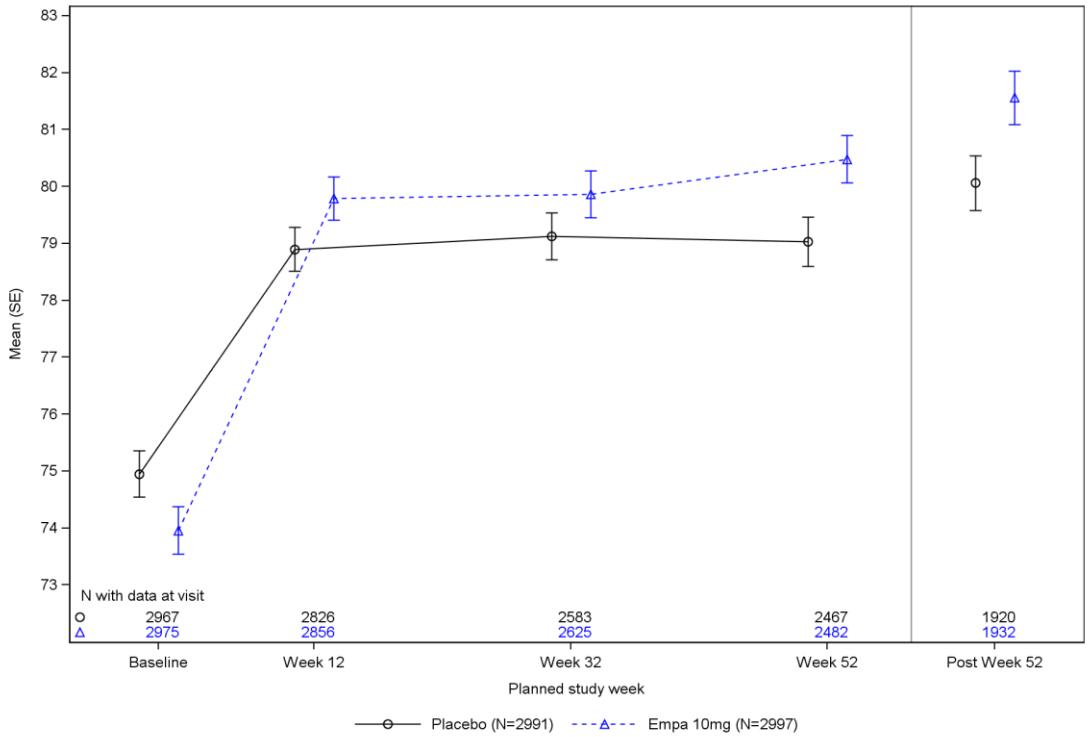


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptom-Schwere“

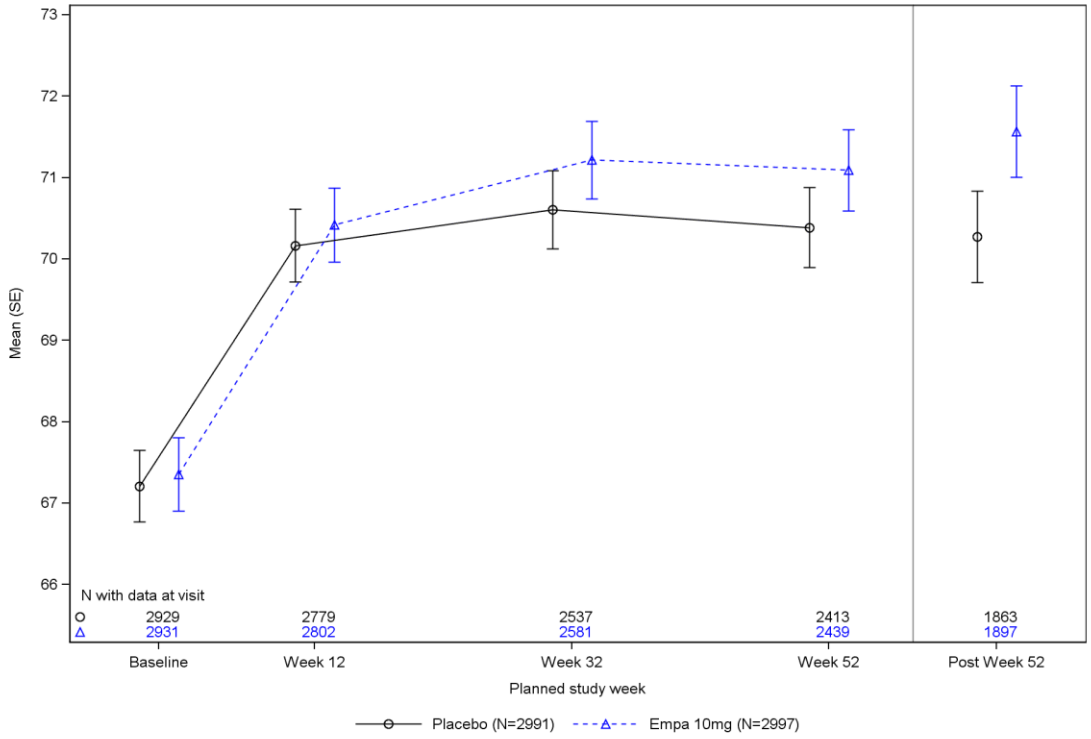


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Körperliche Einschränkung“

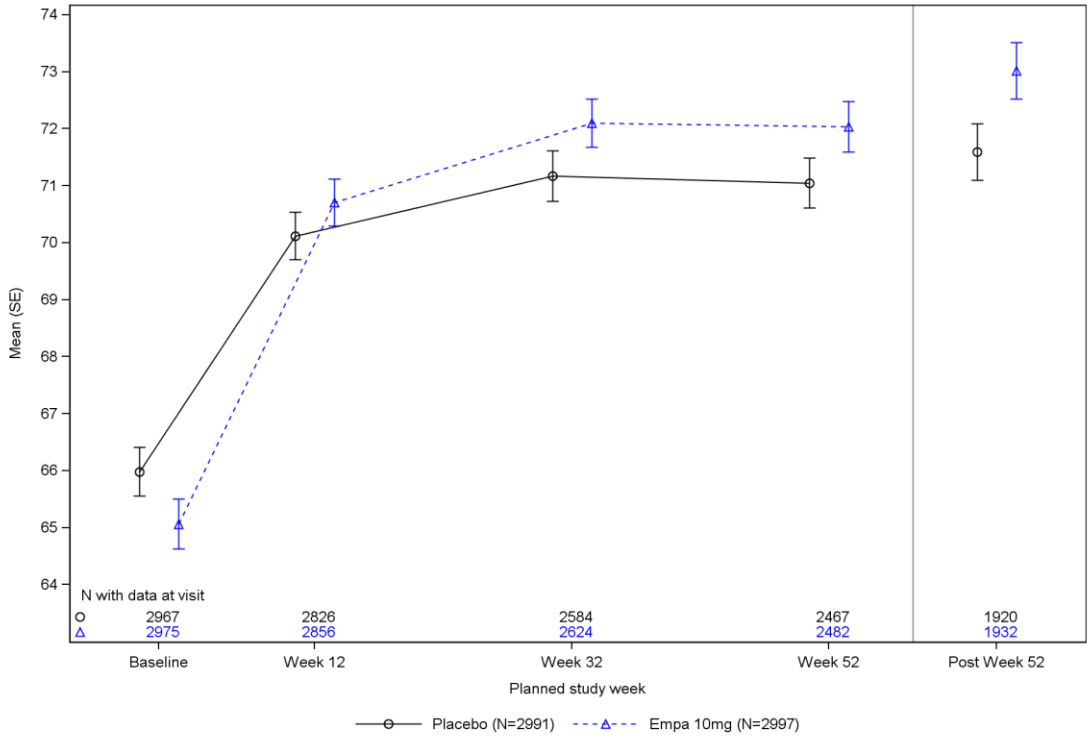


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Lebensqualität“

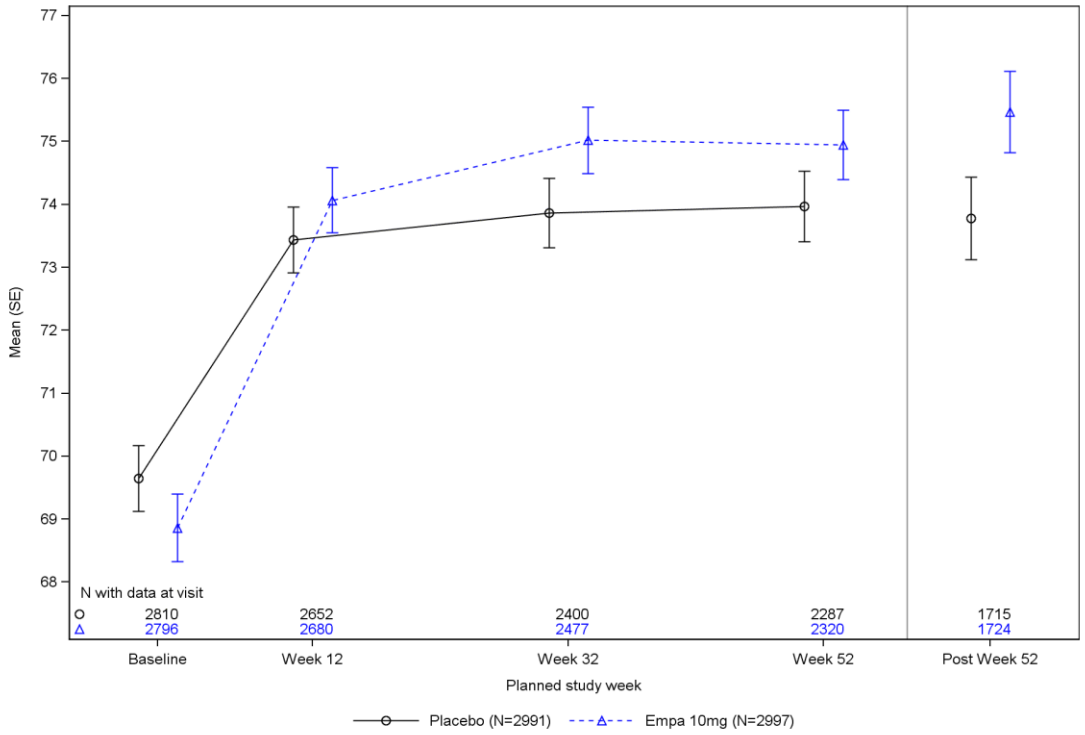


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Soziale Einschränkung“

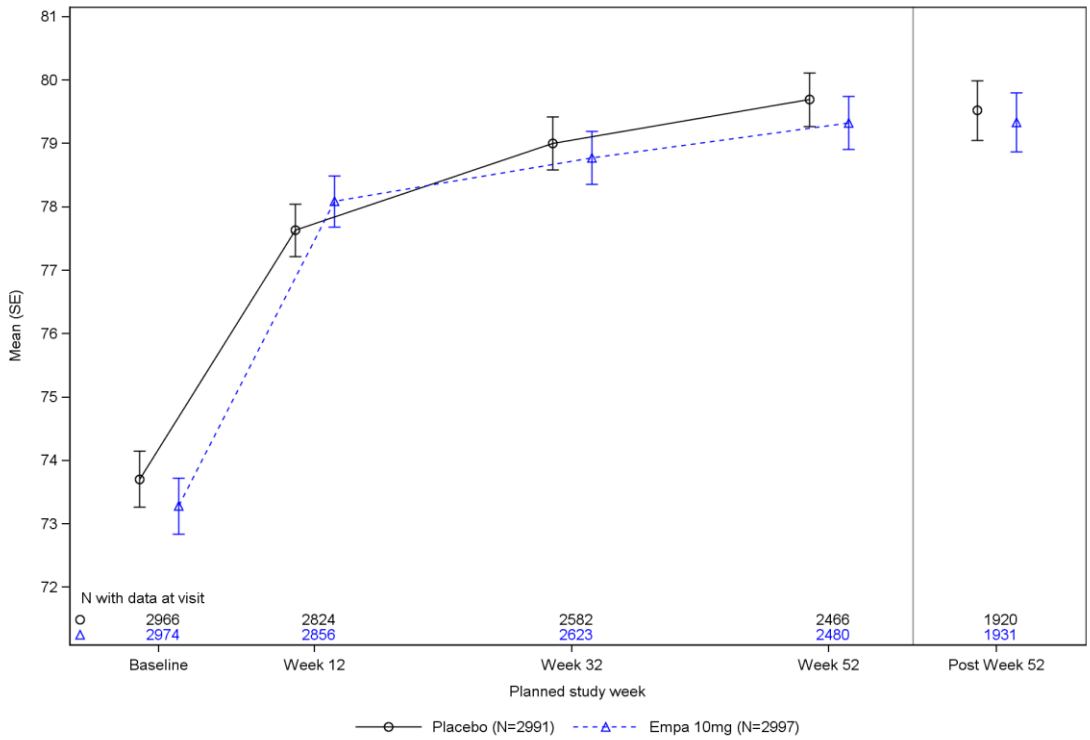


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Selbstwirksamkeit“

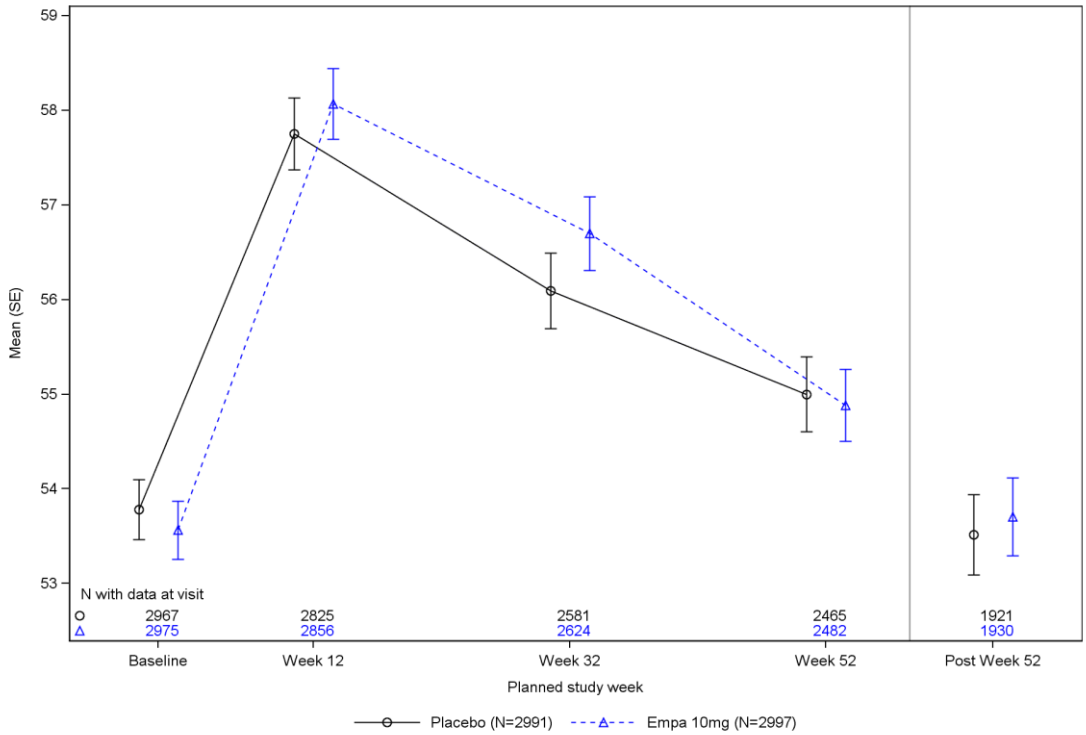


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum KCCQ-Domänenscore „Symptomstabilität“

4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitszustand (EQ-VAS)

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**EQ-VAS** Der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein standardisierter durch den Patienten auszufüllender Fragebogen. Der EQ-5D besteht aus 5 Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie der visuellen Analogskala (VAS). Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die EQ-VAS dargestellt. Die EQ-VAS misst den subjektiven Gesundheitszustand eines Patienten anhand einer vertikalen Skala von 0 bis 100, wobei 100 dem bestmöglichen Gesundheitszustand und 0 dem schlechtestmöglichen Gesundheitszustand entspricht. Der EQ-5D wurde während der Studie zu Woche 1 (Visite 2), Woche 12 (Visite 4), Woche 32 (Visite 6), Woche 52 (Visite 8), Woche 100 (Visite 12), Woche 148 (Visite 16), zur Visite zum geplanten Behandlungsende sowie zur Follow-up-Visite zu Studienende (off-Treatment) erhoben. Es wurden Responderanalysen als • „Verschlechterung um ≥7 Punkte“, • „Verbesserung um ≥7 Punkte“, • „Verschlechterung um ≥10 Punkte“ und • „Verbesserung um ≥10 Punkte“ • „Verschlechterung um ≥15 Punkte“ und • „Verbesserung um ≥15 Punkte“ zum Zeitpunkt 52 Wochen in Konsistenz mit den Analysen zum KCCQ durchgeführt (siehe Tabelle 4-45). Fehlende Werte wurden dabei – soweit möglich – über den letzten vorliegenden Wert nach Studienbeginn (LOCF-Methode) imputiert. Zusätzlich zum Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 wurden die jeweiligen Responderanalysen für die Erhebung basierend auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode durchgeführt („Last Value“). Zur Analyse der „Verbesserung um ≥15 Punkte“ wurde darüber hinaus eine Auswertung unter Berücksichtigung des Ceiling-Effekts durchgeführt, in der Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet wurden, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 Punkte war. **Details zu den Analysen:** Die Auswertung basierte auf dem „Randomised set“ (alle randomisierten Patienten). Responderendpunktvergleiche zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels zweier verschiedener Effektmaße beschrieben: • Das RR wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. KI und korrespondierender p-Wert wurden nach Wald berechnet (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Das OR wurde mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region,

	Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn berechnet. KI wurden nach Wald berechnet. Als Auswertung der stetigen Werte im Zeitverlauf wird eine Analyse mittels MMRM mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und LVEF zu Studienbeginn, Behandlung*Zeitpunkt und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt durchgeführt. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „erreichbare Woche" (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren. In dem MMRM werden alle Analysezeitpunkte bis einschließlich Woche 148 (Woche 12, Woche 32, Woche 52, Woche 100 und Woche 148) berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Deskriptive Werte im Zeitverlauf werden tabellarisch und als graphische Darstellungen ergänzend dargestellt
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation Carried Forward; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Details zur Validität der Analysen

Im folgenden Abschnitt wird auf die Auswertungen zu Rücklaufquoten, Imputation fehlender Werte, Erhebungszeitpunkte und Verteilung der Werte zu Studienbeginn für die durchgeführten Analysen und Operationalisierungen eingegangen und die Validität der Auswertungen eingeordnet.

Rücklaufquoten

Der Anteil der Patienten, die den EQ-VAS-Fragebogen ausgefüllt haben, betrug zu allen geplanten Erhebungszeitpunkten mehr als 80% bezogen auf die Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns an der Erhebung teilnehmen konnten und nicht verstorben waren (siehe Tabelle 4-57). Zwischen den Behandlungsgruppen lässt sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten erkennen (siehe Tabelle 4-57).

Zum Erhebungszeitpunkt zu Woche 52 konnten designbedingt und aufgrund ihres Vitalstatus ca. 95% der Patienten (2.838 von 2.997 [Empagliflozin] bzw. 2.843 von 2.991 [Placebo]) theoretisch an der Erhebung teilnehmen (siehe Tabelle 4-57). Zu Woche 100 war die Teilnahme an der Erhebung noch für ca. 71% der Patienten theoretisch möglich (2.124 von 2.997 [Empagliflozin] bzw. 2.118 von 2.991 [Placebo]) und zu Woche 148 nur noch für ca. 33% der Patienten (996 von 2.997 [Empagliflozin] bzw. 1.002 von 2.991 [Placebo]). Dabei war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EQ-VAS aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR- Preserved Rücklaufquoten EQ-VAS	**Placebo**		**Empagliflozin**	
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**
Studienbeginn	2.991	2.967 (99,2)	2.997	2.978 (99,4)
Woche 12	2.959	2.824 (95,4)	2.971	2.852 (96,0)
Woche 32	2.904	2582 (88,9)	2.906	2.619 (90,1)
Woche 52	2.843	2.486 (87,4)	2.838	2.494 (87,9)
Woche 100	2.118	1.782 (84,1)	2.124	1.776 (83,6)
Woche 148	1.002	922 (92,0)	996	921 (92,5)

EMPEROR- Preserved Rücklaufquoten EQ-VAS	Placebo		Empagliflozin	
	Na	nb (%)	Na	nb (%)
a: Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstorben sind und aufgrund des Studiendesigns an der geplanten Erhebung theoretisch teilnehmen konnten. b: Anzahl Patienten mit Erhebung. EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala				

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Bewertung des Zusatznutzens und konsistent zu den Analysen für den Endpunkt KCCQ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) Responderanalysen für zwei unterschiedliche Erhebungszeitpunkte durchgeführt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1):

- Analyse zu Woche 52

  Zu Woche 52 fehlende Werte wurden durch den letzten nach Studienbeginn erhobenen Wert ersetzt (LOCF-Imputation, siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Die Imputationsquote war zwischen den Studienarmen vergleichbar und betrug 13,9% (Empagliflozin) bzw. 13,7% (Placebo) (siehe Tabelle 4-58).

- „Last Value“

  Die Analyse basierend auf dem auf dem letzten verfügbaren Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1).

Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden

EMPEROR-Preserved Anzahl an Patienten je Visite, die in der jeweiligen Responderanalyse berücksichtigt wurden	Responderanalyse zu Woche 52 (LOCF)		Responderanalyse „Last Value“	
	Placebo Na = 2.991	Empagliflozin Na = 2.997	Placebo Na = 2.991	Empagliflozin Na = 2.997
EQ-VAS				
Gesamtzahl Patienten, Nb (%)	2.868 (100,0)	2.886 (100,0)	2.870 (100,0)	2.889 (100,0)
Woche 12	168 (5,9)	158 (5,5)	155 (5,4)	141 (4,9)
Woche 32	224 (7,8)	242 (8,4)	141 (4,9)	157 (5,4)
Woche 52	2.476 (86,3)	2.486 (86,1)	687 (23,9)	715 (24,7)
Woche 100	nicht in der Analyse berücksichtigt		971 (33,8)	960 (33,2)
Woche 148	nicht in der Analyse berücksichtigt		916 (31,9)	916 (31,7)
a: Anzahl Patienten in der Studie. b: Anzahl (%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten. c: Bezogen auf die Responderanalyse zu Woche 52 und die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; LOCF: Last Observation Carried Forward				

Ebenso wurde für den Endpunkt EQ-VAS, konsistent zum Vorgehen beim Endpunkt KCCQ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1), eine Analyse unter Berücksichtigung des Ceiling-Effekts durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3.1), um die Verteilung der EQ-VAS-Werte zu Studienbeginn zu berücksichtigen. So war für 18% der Patienten keine Verbesserung um 15 Punkte möglich (siehe Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Verteilung der Werte für EQ-VAS zu Studienbeginn – EMPEROR-Preserved

EMPEROR- Preserved	**EQ-VAS**	
	Placebo	**Empagliflozin**
	n[b] (%)	**n[b] (%)**
N[a]	2.991 (100,0)	2.997 (100,0)
<15 Punkte	14 (0,5)	23 (0,8)
15-85 Punkte	2.399 (80,2)	2.434 (81,2)
>85 Punkte	554 (18,5)	521 (17,4)
Fehlende Werte	24 (0,8)	19 (0,6)

a: Anzahl (%) Patienten in der Studie zu Studienbeginn.
b: Anzahl (%) Patienten mit entsprechendem Skalenwert zu Studienbeginn.

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala

Konsistent zum Vorgehen beim Endpunkt KCCQ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) werden vor dem Hintergrund der Progredienz der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn für die vorliegende Nutzenbewertung die Operationalisierungen „Verschlechterung“ und die methodisch korrigierte Betrachtung der „Verbesserung“ (Ceiling-Analyse) der „Verbesserung“ unabhängig voneinander zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt EQ-VAS als relevant erachtet.

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.

Der vom Patienten eingeschätzte Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde in Responder-analysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf Verbesserung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) oder Verschlechterung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) des EQ-VAS-Scores von Behandlungsbeginn bis zum präspezifizierten Zeitpunkt nach 52 Wochen sowie zum letzten verfügbaren Wert hatte. Zusätzlich wurde die Verbesserung (um ≥15 Punkte) mit Ceiling-Korrektur untersucht.

Für die Verschlechterung um ≥7 Punkte und ≥10 Punkte zeigen sich jeweils statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Für die Verschlechterung um ≥15 Punkte wird zu Woche 52 eine vergleichbare Risikoreduktion, jedoch keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Für die Verbesserung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) zeigen sich durchgängig konsistente numerische Vorteile, für die jedoch jeweils keine statistische Signifikanz beobachtet werden kann (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für EQ-VAS (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungs-zeitpunkt	**Placebo**		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**		
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**OR [95%-KI][c]**	**RR [95%-KI][d]**	**p-Wert[d]**
EQ-VAS							
Verschlechterung um ≥7 Punkte							
Woche 52	2.868	823 (28,7)	2.886	773 (26,8)	0,92 [0,81; 1,04]	0,92 [0,84; 0,99]	0,0372
Last Value	2.870	845 (29,4)	2.889	779 (27,0)	0,89 [0,79; 1,01]	0,90 [0,83; 0,98]	0,0126
Verbesserung um ≥7 Punkte							
Woche 52	2.868	985 (34,3)	2.886	1.068 (37,0)	1,12 [0,99; 1,27]	1,05 [0,98; 1,12]	0,1454
Last Value	2.870	991 (34,5)	2.889	1.053 (36,4)	1,07 [0,95; 1,21]	1,03 [0,96; 1,10]	0,4085
Verschlechterung um ≥10 Punkte							
Woche 52	2.868	809 (28,2)	2.886	761 (26,4)	0,92 [0,81; 1,04]	0,92 [0,84; 1,00]	0,0439
Last Value	2.870	830 (28,9)	2.889	766 (26,5)	0,89 [0,79; 1,01]	0,90 [0,83; 0,98]	0,0152
Verbesserung um ≥10 Punkte							
Woche 52	2.868	968 (33,8)	2.886	1.047 (36,3)	1,11 [0,98; 1,26]	1,04 [0,98; 1,12]	0,1868
Last Value	2.870	973 (33,9)	2.889	1.027 (35,5)	1,06 [0,94; 1,20]	1,02 [0,95; 1,09]	0,5649
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.868	491 (17,1)	2.886	458 (15,9)	0,92 [0,80; 1,06]	0,91 [0,81; 1,02]	0,0941
Last Value	2.870	503 (17,5)	2.889	486 (16,8)	0,96 [0,84; 1,11]	0,94 [0,84; 1,05]	0,2956
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.868	604 (21,1)	2.886	668 (23,1)	1,12 [0,97; 1,29]	1,05 [0,96; 1,15]	0,2699
Last Value	2.870	597 (20,8)	2.889	654 (22,6)	1,10 [0,95; 1,27]	1,04 [0,95; 1,14]	0,3787
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur[e])							
Woche 52	2.868	870 (30,3)	2.886	937 (32,5)	1,10 [0,98; 1,23]	1,06 [0,99; 1,14]	0,1139
Last Value	2.870	875 (30,5)	2.889	923 (31,9)	1,06 [0,95; 1,19]	1,04 [0,96; 1,12]	0,3091

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungs-zeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI][c]	RR [95%-KI][d]	p-Wert[d]

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen).
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn. KI und p-Wert von Test nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
e: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 Punkte war.

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko)

Die stetige Analyse der EQ-VAS an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) ist in Tabelle 4-61 dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-VAS an Woche 52 (MMRM für Daten im Zeitverlauf) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved						
Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt
N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	N[a]	Mittelwert (SE)[b]	Veränderung (SE)[b]	Mittlere Differenz [95% KI], p-Wert[b]
EQ-VAS						
2.476	72,39 (0,37)	1,61 (0,37)	2.486	72,61 (0,37)	1,83 (0,37)	0,22 [−0,82; 1,26], 0,6790

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Aus MMRM mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht, Behandlung*Visite und Wert zu Studienbeginn*Visite. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „erreichbare Woche" (theoretisch erreichbare geplante Messung eines individuellen Patienten, ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt, um hinsichtlich der unterschiedlich geplanten Messzeitpunkte zu adjustieren (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SE: Standard Error (Standardfehler)

Tabelle 4-62: Deskriptive Werte für EQ-VAS im Zeitverlauf aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved – Deskriptive Werte EQ-VAS										
Zeitpunkt	**Placebo N (%) = 2.991 (100,0)**					**Empagliflozin N (%) = 2.997 (100,0)**				
	N (%)[a]	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**	**N (%)[a]**	**MW (SD)**	**SE**	**Median**	**Spann-weite**
EQ-VAS										
Studien-beginn	2.967 (99.2)	70,5 (17,4)	0,3	70,0	0 - 100	2.978 (99,4)	70,2 (22,8)	0,4	70,0	0 - 701
Woche 12	2.824 (94,4)	72,4 (17,0)	0,3	75,0	0 - 115	2.852 (95,2)	72,4 (17,1)	0,3	75,0	0 - 100
Woche 32	2.582 (86,3)	72,3 (17,3)	0,3	75,0	0 - 100	2.619 (87,4)	72,7 (16,8)	0,3	75,0	0 - 100
Woche 52	2.486 (83,1)	72,7 (22,9)	0,5	75,0	0 - 808	2.494 (83,2)	72,9 (17,0)	0,3	75,0	0 - 100
Woche 100	1.782 (59,6)	72,6 (17,4)	0,4	75,0	0 - 100	1.776 (59,3)	73,1 (17,1)	0,4	75,0	0 - 100
Woche 148	922 (30,8)	73,0 (16,8)	0,6	75,0	10 - 100	921 (30,7)	72,8 (17,1)	0,6	75,0	0 - 100

Beobachtete Patienten, inkl. Daten nach Abbruch der Studienmedikation.

a: Anzahl (%) Patienten in der Studie.

EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

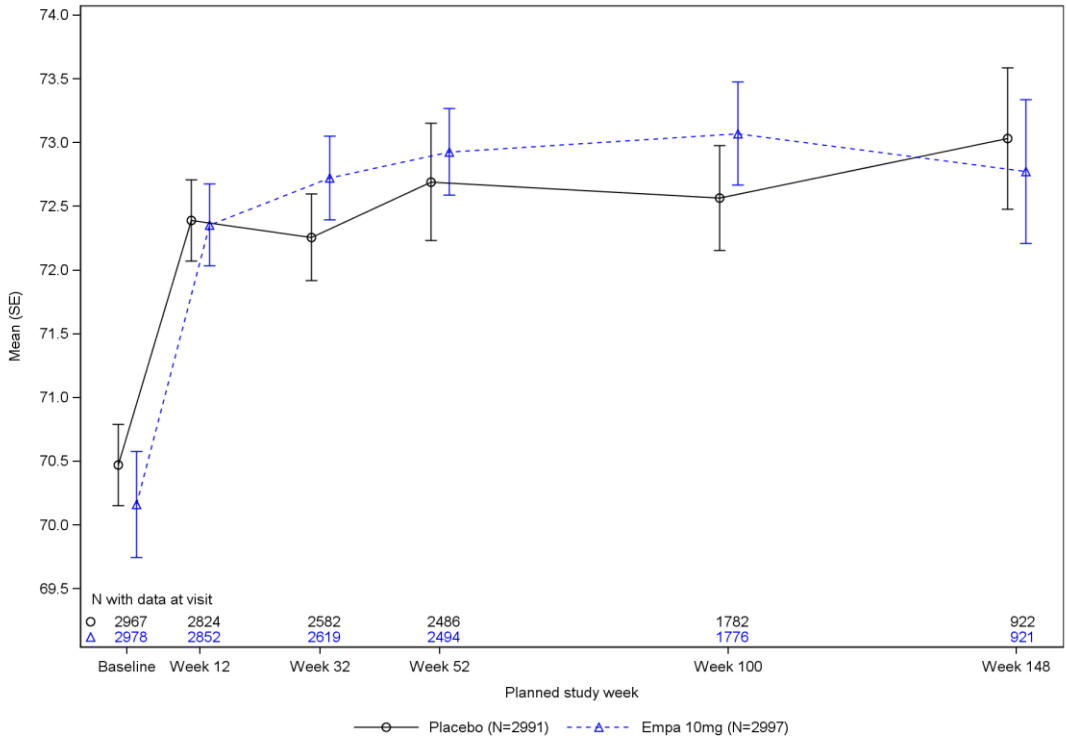


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der deskriptiven Werte zum Endpunkt EQ-VAS

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EMPEROR-Preserved	**Gesamtraten UE** UE jeglichen Schweregrades UE waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, inkl. Verschlechterung einer Grunderkrankung, bei einem Studienteilnehmer, welcher ein Arzneimittel erhält. Das Ereignis muss dabei nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Medikation stehen. Ein UE war daher jegliches ungünstige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, mit oder ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation. Schwere UE Jegliche UE, die vom Prüfarzt als „schwer" eingestuft worden sind (definiert als Einschränkung oder Unfähigkeit der Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aktivitäten auszuüben) SUE Folgende Ereignisse waren als SUE definiert: • Todesfall • jegliche lebensbedrohliche Situation • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • bleibende oder signifikante Behinderung/Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Ereignisse, welche aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft wurden Ein UE konnte aus jeglichem anderen Grund als schwerwiegend eingestuft werden, wenn es sich dabei (auf Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils) um ein wichtiges medizinisches Ereignis handelte, welches den Patienten gefährdet und eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung eines der oben genannte Ereignisse nötig machte. Beispiele für solche Ereignisse sind die intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Krampfanfall, welcher nicht zu einer Hospitalisierung führte oder die Entwicklung einer Sucht oder Substanzmissbrauch. Für Studienteilnehmer aus Japan zählten dazu auch UE, welche möglicherweise zu einer Invalidität führten. Diese wurden als SUE berichtet. UE, die zum Therapieabbruch führten Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten. Ergänzend werden jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA SOC und PT aufgelistet (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind). **Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse** Die oben genannten Gesamtraten bzgl. UE, schwere UE und SUE werden zusätzlich ohne etwaige erkrankungsbezogene Ereignisse dargestellt. Hierfür wurden die folgenden Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen: • Tod jeglicher Ursache • Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz • Myokardinfarkt • Schlaganfall • Transitorische ischämische Attacke • Vorhofflimmern (schwerwiegend) • Akutes Nierenversagen (schwerwiegend) • Instabile Angina **<u>Präspezifizierte UE-Konzepte</u>** <u>AESI</u> Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan als AESI definiert: • Leberschaden (narrow SMQ) • Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) • Ketoazidose o Ketoazidose (broad BIcMQ) o Ketoazidose (narrow BIcMQ) • Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen (gemäß Prüfarzt) <u>Spezifische UE</u> Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan [94] als spezifische UE definiert: • Bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose <70 mg/dl oder benötigt Fremdhilfe) • Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) • Harnwegsinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ) • Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) • Genitalinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ) • Akute Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt) • Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ) • Sepsis (gemäß Prüfarzt) • Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund von Harnwegsinfektionen • Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache • Knochenbrüche (narrow BIcMQ) • Maligne Tumore des Harntraktes (broad Sub BIcMQs) • Volumenmangel (narrow BIcMQ) • Hypotonie (BIcMQ) • Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) <u>Andere spezifische UE</u> Folgende Ereignisse waren gemäß statistischem Analyseplan als andere spezifische UE sowie als UE-Konzepte zu denen weitere UE-Analysen präspezifiziert waren definiert: • Allergische Hautreaktionen (BIcMQ)

Studie	Operationalisierung
	• Polyurie (projektspezifisch-definierte Preferred Terms) • Durst (projektspezifisch-definierte Preferred Terms) • Lipide im Serum erhöht (Sub BIcMQ) • Angioödem (exkl. Urtikaria) (narrow BIcMQ) • Überempfindlichkeitsreaktionen (narrow SMQ) • Ventrikuläre Tachyarrhythmie (narrow SMQ) Im Abschnitt zu präspezifizierten UE-Konzepten werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Alle Ereignisse, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die den jeweiligen Ereignissen zugrundeliegenden MedDRA Preferred Terms sind ebenfalls im separaten Anhang 4-G beschrieben. **UE nach SOC bzw. PT** Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten ein Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in einem Studienarm aufgetreten sind. Im diesbezüglichen Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen (d. h. mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) Ergebnisse für Ereignisse jeglichen Schweregrads und schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schwere und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten. **Details zu den Analysen:** Berichtet werden alle UE, die während der Behandlungsphase der Studie aufgetreten sind (d. h. Ereignisse, welche ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum EOT aufgetreten sind, sowie bis zu 7 Tage danach Die Kodierung aller UE erfolgte gemäß internationalen Standards unter Anwendung des MedDRA v23.1. Die Auswertung basierte auf dem „Treated set“ (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) und erfolgte nach der Behandlung, zu der die Patienten randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte mittels der Effektmaße RR und OR, sowie über die RD und zugehörige Konfidenzintervalle (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; EOT: Ende der Behandlung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

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

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

Tabelle 4-64: 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
EMPEROR-Preserved	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten UE

Die Gesamtraten für UE und für schwere UE waren – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – im Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm etwa gleich

groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-KI lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen (Tabelle 4-65). In beiden Behandlungsarmen brachen eine vergleichbare Anzahl an Patienten die Studie aufgrund von UE ab. Die dem Abbruch zugrundeliegenden SOC und PT werden deskriptiv in Tabelle 4-66 dargestellt.

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war im Empagliflozin-Arm signifikant geringer als im Placebo-Arm (Tabelle 4-65). Der signifikante Vorteil hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			
N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI][c]**	**p-Wert[d]**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
UE jeglichen Schweregrads							
2.989	2.585 (86,5)	2.996	2.574 (85,9)	0,99 [0,97; 1,01]	0,95 [0,82; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5232
UE jeglichen Schweregrads ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
2.989	2.507 (83,9)	2.996	2.512 (83,8)	1,00 [0,98; 1,02]	1,00 [0,87; 1,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9756
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
2.989	1.543 (51,6)	2.996	1.436 (47,9)	0,93 [0,88; 0,98]	0,86 [0,78; 0,95]	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,0043
SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
2.989	1.243 (41,6)	2.996	1.157 (38,6)	0,93 [0,87; 0,99]	0,88 [0,80; 0,98]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0192
Schwere unerwünschte Ereignisse							
2.989	851 (28,5)	2.996	786 (26,2)	0,92 [0,85; 1,00]	0,89 [0,80; 1,00]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0523
Schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse							
2.989	530 (17,7)	2.996	536 (17,9)	1,01 [0,90; 1,12]	1,01 [0,89; 1,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8724
UE die zum Therapieabbruch führten							
2.989	551 (18,4)	2.996	571 (19,1)	1,03 [0,93; 1,15]	1,04 [0,91; 1,19]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,5360

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			
N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	p-Wert[d]

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Asymptotische KI nach Wald.
d: Berechnet mittels χ^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio; Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-66: Deskriptive Auflistung jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term

EMPEROR-Preserved UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term[a]	Placebo	Empagli-flozin
Anzahl Patienten, N	2.989	2.996
UE, die zum Therapieabbruch führten	551 (18,4)	571 (19,1)
Herzerkrankungen	127 (4,2)	95 (3,2)
Herzinsuffizienz	64 (2,1)	44 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (2,9)	107 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	63 (2,1)	61 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	65 (2,2)	80 (2,7)
Tod[b]	31 (1,0)	53 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	52 (1,7)	61 (2,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	32 (1,1)	28 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	29 (1,0)	32 (1,1)

a: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
b: Todesfälle, die gemäß Prüfarzt keinem anderen Preferred Term zugeschrieben wurden. Die Häufigkeit tödlicher unerwünschter Ereignisse war zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.1.4.2 Präspezifizierte UE-Konzepte

Im folgenden Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse (d. h. Ergebnisse mit ***statistisch signifikantem Unterschied*** zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse ***jeglichen Schweregrads*** und für ***schwerwiegende***

Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für das AESI Leberschaden (narrow SMQ) und für **schwerwiegende** Ereignisse des AESI Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (Tabelle 4-67).

Statistisch signifikante Nachteile für Empagliflozin zeigen sich für Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) und Genitalinfektionen (narrow BIcMQ). Für Harnwegsinfektionen (HWI) mit Komplikationen (BIcMQ) sowie für Genitalinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ) waren jedoch jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Ebenso war keine signifikante Erhöhung von Akuter Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt), Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ), Sepsis (gemäß Prüfarzt), Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund HWI, Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund HWI oder wegen unbekannter Ursache unter Empagliflozin zu beobachten (siehe Anhang 4-G).

Weitere spezifische UE, die im Empagliflozin-Arm statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auftraten waren Volumenmangel (narrow BIcMQ), Hypotonie (BIcMQ) und Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (Tabelle 4-67). Darüber hinaus traten im Empagliflozin-Arm signifikant mehr Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) auf als Vergleichsarm. Insgesamt waren hiervon jedoch in jedem Behandlungsarm weniger als 3% der Patienten betroffen.

Für alle anderen untersuchten präspezifizierten UE (siehe Tabelle 4-63) zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm. Konkret waren dies: AESI Ketoazidose (broad und narrow BIcMQ), Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führten, Bestätigte Hypoglykämien, Knochenbrüche (narrow BIcMQ) und Maligne Tumore des Harntraktes (broad Sub BIcMQs) Pruritus (projektspezifisch-definierte Preferred Terms), Polyurie (projektspezifisch-definierte Preferred Terms), Durst (projektspezifisch-definierte Preferred Terms), Lipide im Serum erhöht (Sub BIcMQ), Angioödem (exkl. Urtikaria) (narrow BIcMQ) und Überempfindlichkeitsreaktionen (narrow SMQ), sowie die zuvor bereits genannten UE-Konzepte Harnwegsinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ), Genitalinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ), Akute Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt), Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ), Sepsis (gemäß Prüfarzt), Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund von Harnwegsinfektionen, Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache und Ventrikuläre Tachyarrhythmie (narrow SMQ) (Ergebnisse in Anhang 4-G).

Zusammenfassend zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Nachteile für schwerwiegende Ereignisse zu präspezifizierten UE-Konzepten. Die beobachteten Ergebnisse spiegeln das bekannte Nebenwirkungsspektrum von Empagliflozin wider.

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu präspezifizierten UE-Konzepten aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			
N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI][c]**	**p-Wert[d]**
AESI							
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)							
2.989	155 (5,2)	2.996	115 (3,8)	0,74 [0,58; 0,94]	0,73 [0,57; 0,93]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0120
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)							
2.989	161 (5,4)	2.996	123 (4,1)	0,76 [0,61; 0,96]	0,75 [0,59; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0198
Spezifische UE							
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE**)**							
2.989	243 (8,1)	2.996	297 (9,9)	1,22 [1,04; 1,43]	1,24 [1,04; 1,49]	0,02 [0,00; 0,03]	0,0160
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE**)**							
2.989	22 (0,7)	2.996	67 (2,2)	3,04 [1,88; 4,90]	3,08 [1,90; 5,01]	0,02 [0,01; 0,02]	<0,0001
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE**)**							
2.989	286 (9,6)	2.996	356 (11,9)	1,24 [1,07; 1,44]	1,27 [1,08; 1,50]	0,02 [0,01; 0,04]	0,0038
Hypotonie (BIcMQ) (UE**)**							
2.989	257 (8,6)	2.996	311 (10,4)	1,21 [1,03; 1,41]	1,23 [1,04; 1,46]	0,02 [0,00; 0,03]	0,0187
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE**)**							
2.989	156 (5,2)	2.996	197 (6,6)	1,26 [1,03; 1,54]	1,28 [1,03; 1,59]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0260
Andere spezifische UE							
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE**)**							
2.989	54 (1,8)	2.996	78 (2,6)	1,44 [1,02; 2,03]	1,45 [1,02; 2,06]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0358

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			
N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	p-Wert[d]
Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.							
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Asymptotische KI nach Wald. d: Berechnet mittels χ^2-Test.							
AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)							

4.3.1.3.1.4.3 UE nach SOC und PT

Im folgenden Abschnitt werden die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse (d. h. Ergebnisse mit ***statistisch signifikantem Unterschied*** zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse ***jeglichen Schweregrads*** und für ***schwerwiegende Ereignisse*** dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.

Für die SOC Herzerkrankungen (UE und **SUE**) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Empagliflozin-Arms. Dies spiegelte sich auch auf PT-Ebene für Herzinsuffizienz (UE und **SUE**) wider.

Weitere Vorteile für Empagliflozin zeigen sich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE und **SUE**) sowohl übergeordnet als auch für die zugehörigen PT Diabetes mellitus (UE), Hyperurikämie (UE), Gicht (UE), Diabetes mellitus Typ 2 (UE), Appetit vermindert (UE) und Hypomagnesiämie (UE). Mit diesen positiven Effekten konsistent zeigt sich auch eine signifikante Risikoverringerung für die SOC Untersuchungen (UE).

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, **SUE**) und dem untergeordneten PT Schmerz in einer Extremität (UE) lassen sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin gegenüber Placebo beobachten.

Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), für die insgesamt eine Risikoreduktion sowohl für UE jeglichen Schweregrads als auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zugunsten Empagliflozin zu sehen ist, zeigen sich auch für die zugehörigen PT Anämie (UE) und Eisenmangelanämie (UE) signifikante Vorteile für Empagliflozin.

Weitere Vorteile für Empagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von *schwerwiegenden* unerwünschten Ereignissen lassen sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ableiten; dabei zeigt sich für den PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung für jegliche UE ein ebenfalls signifikanter Vorteil.

Darüber treten unter Empagliflozin bei weniger Patienten hypertensive Krisen auf – sowohl jeglichen Schweregrads als auch *schwerwiegender* Ausprägung.

Im Empagliflozin-Arm wird zudem bei einer geringen Anzahl an Patienten das Auftreten von Basalzellkarzinomen (UE/**SUE**) signifikant seltener berichtet (Tabelle 4-68).

Nachteile von Empagliflozin gegenüber Placebo sind auf PT-Ebene für die Ereignisse Hypotonie (UE) und Harnwegsinfektionen (UE) zu verzeichnen, sowie für Hauteinrisse (UE), die nur bei einer geringen Anzahl an Patienten auftraten (Tabelle 4-68).

Zusammenfassend zeigt sich ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-kardiovaskulärer Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf PT-Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			
N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD[c] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
SOC Herzerkrankungen							
SOC Herzerkrankungen (UE)							
2.989	1082 (36,2)	2.996	946 (31,6)	0,87 [0,81; 0,94]	0,81 [0,73; 0,91]	-0,05 [-0,07; -0,02]	0,0002
PT Herzinsuffizienz (UE)							
2.989	594 (19,9)	2.996	449 (15,0)	0,75 [0,67; 0,84]	0,71 [0,62; 0,81]	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,0001
SOC Herzerkrankungen (SUE)							
2.989	882 (29,5)	2.996	740 (24,7)	0,84 [0,77; 0,91]	0,78 [0,70; 0,88]	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,0001
PT Herzinsuffizienz (SUE)							
2.989	594 (19,9)	2.996	448 (15,0)	0,75 [0,67; 0,84]	0,71 [0,62; 0,81]	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,0001

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			
N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD[c] [95%-KI]	p-Wert[d]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)							
2.989	937 (31,3)	2.996	807 (26,9)	0,86 [0,79; 0,93]	0,81 [0,72; 0,90]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0002
PT Diabetes mellitus (UE)							
2.989	214 (7,2)	2.996	144 (4,8)	0,67 [0,55; 0,82]	0,65 [0,53; 0,81]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0001
PT Hyperurikämie (UE)							
2.989	208 (7,0)	2.996	131 (4,4)	0,63 [0,51; 0,78]	0,61 [0,49; 0,77]	-0,03 [-0,04; -0,01]	<0,0001
PT Gicht (UE)							
2.989	89 (3,0)	2.996	56 (1,9)	0,63 [0,45; 0,87]	0,62 [0,44; 0,87]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0053
PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)							
2.989	43 (1,4)	2.996	26 (0,9)	0,60 [0,37; 0,98]	0,60 [0,37; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0386
PT Appetit vermindert (UE)							
2.989	36 (1,2)	2.996	20 (0,7)	0,55 [0,32; 0,96]	0,55 [0,32; 0,95]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0310
PT Hypomagnesiämie (UE)							
2.989	32 (1,1)	2.996	8 (0,3)	0,25 [0,12; 0,54]	0,25 [0,11; 0,54]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)							
2.989	114 (3,8)	2.996	84 (2,8)	0,74 [0,56; 0,97]	0,73 [0,55; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0289
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)							
2.989	607 (20,3)	2.996	534 (17,8)	0,88 [0,79; 0,97]	0,85 [0,75; 0,97]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0144

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			
N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD[c] [95%-KI]	p-Wert[d]
PT Schmerz in einer Extremität (UE)							
2.989	82 (2,7)	2.996	49 (1,6)	0,60 [0,42; 0,85]	0,59 [0,41; 0,84]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0034
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE)							
2.989	76 (2,5)	2.996	53 (1,8)	0,70 [0,49; 0,98]	0,69 [0,48; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0393
SOC Untersuchungen							
SOC Untersuchungen (UE)							
2.989	357 (11,9)	2.996	294 (9,8)	0,82 [0,71; 0,95]	0,80 [0,68; 0,94]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0081
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)							
2.989	320 (10,7)	2.996	240 (8,0)	0,75 [0,64; 0,88]	0,73 [0,61; 0,87]	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0003
PT Anämie (UE)							
2.989	187 (6,3)	2.996	134 (4,5)	0,71 [0,58; 0,89]	0,70 [0,56; 0,88]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0022
PT Eisenmangelanämie (UE)							
2.989	46 (1,5)	2.996	26 (0,9)	0,56 [0,35; 0,91]	0,56 [0,35; 0,91]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0173
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)							
2.989	60 (2,0)	2.996	33 (1,1)	0,55 [0,36; 0,84]	0,54 [0,35; 0,83]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0046
SOC: Gefäßerkrankungen							
PT Hypotonie (UE)							
2.989	188 (6,3)	2.996	232 (7,7)	1,23 [1,02; 1,48]	1,25 [1,02; 1,53]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0277

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			
N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD[c] [95%-KI]	p-Wert[d]
PT Hypertensive Krise (UE)							
2.989	32 (1,1)	2.996	13 (0,4)	0,41 [0,21; 0,77]	0,40 [0,21; 0,77]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0044
PT Hypertensive Krise (SUE)							
2.989	32 (1,1)	2.996	13 (0,4)	0,41 [0,21; 0,77]	0,40 [0,21; 0,77]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0044
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
PT Harnwegsinfektionen (UE)							
2.989	181 (6,1)	2.996	236 (7,9)	1,30 [1,08; 1,57]	1,33 [1,09; 1,62]	0,02 [0,01; 0,03]	0,0056
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)							
2.989	151 (5,1)	2.996	113 (3,8)	0,75 [0,59; 0,95]	0,74 [0,57; 0,95]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0159
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE)							
2.989	96 (3,2)	2.996	58 (1,9)	0,60 [0,44; 0,83]	0,59 [0,43; 0,83]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0018
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
PT Basalzellkarzinom (UE)							
2.989	32 (1,1)	2.996	17 (0,6)	0,53 [0,29; 0,95]	0,53 [0,29; 0,95]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0308
PT Basalzellkarzinom (SUE)							
2.989	32 (1,1)	2.996	17 (0,6)	0,53 [0,29; 0,95]	0,53 [0,29; 0,95]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0308
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
PT Hauteinriss (UE)							
2.989	16 (0,5)	2.996	30 (1,0)	1,87 [1,02; 3,42]	1,88 [1,02; 3,46]	0,00 [0,00; 0,01]	0,0390

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Placebo		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			
N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD[c] [95%-KI]**	**p-Wert[d]**
Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten ein Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in einem Studienarm aufgetreten sind. Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten. a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Asymptotische KI nach Wald. d: Berechnet mittels χ^2-Test. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)							

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. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

Die verwendete Methodik bezüglich Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-69 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Alle Subgruppenanalysen wurden mittels individueller Patientendaten durchgeführt.

Für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p<0,05$) werden die Ergebnisse im jeweiligen Abschnitt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.1ff) in Ergebnistabellen dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen sowie die Ereigniszeitkurven für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

In Abschnitt 4.3.1.3.3 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammenfassend beschrieben.

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben statistischer Signifikanz der jeweiligen Effektgrößen und Effektrichtungen innerhalb der Subgruppenkategorien auch die Konsistenz aufgetretener Signale über unterschiedliche Endpunkte hinweg berücksichtigt, und das Vorliegen einer biologischen oder medizinischen Plausibilität geprüft.

Da die analysierten Endpunkte teilweise Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte (z. B. MACE-3, kombinierter renaler Endpunkt) und dadurch eng korreliert sind, werden die Ergebnisse nicht isoliert nach Endpunkt, sondern zusammenfassend für alle Endpunkte nach Subgruppenmerkmal diskutiert (Abschnitt 4.3.1.3.3). Ähnliches gilt für Auswertungen zu unterschiedlichen Operationalisierungen eines Endpunkts, für die die Interpretation entsprechend auf Endpunkt-Ebene vorgenommen wird.

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{Cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Mortalität																	
Gesamtmortalität																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod																	
●	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Morbidität																	
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität																	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
●	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
●	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
●	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Intensivierung der Diuretika-Therapie																	
Intensivierung der Diuretika-Therapie																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamthospitalisierungen																	
Hospitalisierung jeglicher Ursache																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität																	
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MACE-3[b]																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Transitorische ischämische Attacke																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vorhofflimmern																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Entwicklung eines Diabetes mellitus																	
○	○	○	○	○	-[c]	-[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Renale Morbidität																	
Kombinierter renaler Endpunkt																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Akute Nierenschädigung																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neigung der eGFR																	
●	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Lebensqualität und Gesundheitszustand																	
Lebensqualität (KCCQ)																	
KCCQ-OSS																	
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ-CSS																	
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ-TSS																	
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand (EQ-VAS)																	
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen																	
Gesamtraten UE																	
Gesamtraten UE																	
UE jeglichen Schweregrades																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse																	
UE jeglichen Schweregrades																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
SUE																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Präspezifizierte UE-Konzepte																	
AESI																	
Leberschaden (narrow SMQ)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	●
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Spezifische UE																	
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Knochenbrüche (narrow BIcMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Volumenmangel (narrow BIcMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	●
Hypotonie (BIcMQ)																	
●	●[c]	○	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	●
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Andere spezifische UE																	
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ)																	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT																	
UE jeglichen Schweregrades, SUE																	
SOC Herzerkrankungen																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
SOC Herzerkrankungen (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Herzinsuffizienz																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Herzinsuffizienz (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Diabetes mellitus																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hyperurikämie																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
PT Gicht																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Diabetes mellitus Typ 2																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Appetit vermindert																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hypomagnesiämie																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Schmerzen in den Extremitäten																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
SOC Untersuchungen																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Anämie																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Eisenmangelanämie																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hypotonie																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hypertensive Krise																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
PT Hypertensive Krise (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Harnwegsinfektion																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Basalzellkarzinom																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Basalzellkarzinom (SUE)																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT Hauteinriss																	
●	●[c]	●	○	○	●	○	○	●[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn. b: Adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte). c: Einflussgröße „Diabetesstatus zu Studienbeginn“ wurde aus dem statistischen Modell entfernt, da ebenfalls als Subgruppe verwendet. d: Die detaillierte Operationalisierung ist Tabelle 4-41 zu entnehmen. ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; BMI: Body-Mass-Index; CCU: Coronary Care Unit; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)																

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70: *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.*

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Hinweis:

Aufgrund der Vielzahl an Subgruppentests werden die Ergebnisse der Interaktionsterme abweichend von der Vorlage nicht in einer einzigen Tabelle dargestellt, sondern in einzelnen Tabellen je Endpunktkategorie: Tabelle 4-71 (Mortalität), Tabelle 4-73 (Morbidität), Tabelle 4-76 (Lebensqualität und Gesundheitszustand), Tabelle 4-78 (Gesamtraten UE), Tabelle 4-80 (Präspezifizierte UE) und Tabelle 4-82 (UE nach SOC und PT).

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Studie EMPEROR-Preserved

4.3.1.3.2.2.1 Mortalität

In Tabelle 4-71 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Mortalität der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Mortalität

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Mortalität																	
Gesamtmortalität																	
0,7776	0,9303	0,5378	0,2792	**0,0352**	0,4315	0,4779/ 0,2536[b]	0,2008	0,5665	0,5501	0,3127	0,3891	0,6848	0,7893/ 0,5233[b]	0,6029	0,6352/ 0,8408[b]	0,9109	0,4842
Kardiovaskulärer Tod																	
0,6734	0,3428	0,3795	0,2259	0,0761	0,3171	0,3768/ 0,1739[b]	0,2894	0,2889	0,6582	0,8980	0,8753	0,8787	0,7048/ 0,7865[b]	0,3373	0,2137/ 0,5742[b]	0,6554	0,7303

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn

a: Gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.
b: Trendtest (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2).

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Mortalität ergaben für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-72 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Mortalität aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%)	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
Mortalität							
Gesamtmortalität							
NYHA-Stadium zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0352
II[e]	2.452	319 (13,0)	6,07	2.435	290 (11,9)	5,53	0,92 [0,78; 1,07] 0,2757
III/IV	539	108 (20,0)	9,42	562	132 (23,5)	11,46	1,26 [0,98; 1,63] 0,0715

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung.
d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.
e: Patienten mit NYHA Stadium I werden zur Subgruppe NYHA Stadium II gezählt.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); NYHA: New York Heart Association

4.3.1.3.2.2.2 Morbidität

In Tabelle 4-73 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Morbidität

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität																	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
0,5360	0,2548	0,3713	0,1737	0,3081	0,9224	0,1891/ 0,3745[b]	0,3208	0,7673	0,4441	0,5841	0,9588	0,2681	0,4610/ 0,2098[b]	0,8887	0,1439/ 0,2367[b]	0,2169	0,6939
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz																	
0,8358	0,1640	0,5934	0,8125	0,4892	0,6552	0,3075/ 0,8223[b]	0,4603	0,2900	0,6897	0,2994	0,9743	0,0932	0,1393/ **0,0454**[b]	0,7775	0,7833/ 0,5490[b]	**0,0323**	0,9395
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
0,7800	0,0832	0,0570	0,8177	0,2899	0,9697	0,5384/ 0,6229[b]	0,0749	0,1369	0,6868	0,9094	0,9424	0,0602	**0,0228/ 0,0077**[b]	0,7560	0,7175/ 0,6194[b]	**0,0379**	0,8612

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)																	
0,4689	0,2491	0,3296	0,4190	0,5447	0,4280	0,3790/ 0,2271[b]	0,9390	0,9880	0,5251	0,8756	0,9845	0,2894	0,5688/ 0,3623[b]	**0,0383**	0,4012/ 0,1475[b]	**0,0004**	0,8011
Intensivierung der Diuretika-Therapie																	
Intensivierung der Diuretika-Therapie																	
0,9348	0,4300	0,5826	0,5577	0,6194	0,2329	0,4889/ 0,3095[b]	0,8983	0,4547	0,2645	0,3041	0,1028	0,3158	0,1670/ 0,0924[b]	0,2632	0,9990/ 0,9837[b]	0,2547	0,6937
Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
0,9106	0,6079	0,6986	0,5982	0,4446	0,1325	0,2506/ 0,3069[b]	0,8649	0,6757	0,3035	0,7084	0,1552	0,6836	0,2184/ 0,2214[b]	0,2472	0,8129/ 0,9907[b]	0,3457	0,8842
Gesamthospitalisierungen																	
Hospitalisierung jeglicher Ursache																	
0,7365	0,7808	0,3949	0,7409	0,1799	0,7771	0,8838/ 0,6773[b]	**0,0072**	0,3917	0,9256	0,6959	0,3970	0,1270	0,0721/ **0,0284**[b]	0,5665	0,1104/ **0,0348**[b]	0,7288	0,5064
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)																	
0,5556	0,7485	0,1438	0,8305	0,1621	0,9010	0,9875/ 0,8780[b]	**0,0184**	0,2409	0,8389	0,6268	0,6707	0,1599	0,2224/ 0,0844[b]	0,3016	0,1063/ 0,0829[b]	0,4453	0,5782

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache																	
0,7983	0,8498	0,2745	0,9424	0,1387	0,7726	0,9402/ 0,7436[b]	**0,0047**	0,2752	0,9042	0,5692	0,3546	0,0804	0,0572/ **0,0193**[b]	0,4850	0,0952/ **0,0291**[b]	0,9162	0,7418
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität																	
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache																	
0,2286	0,6937	0,4163	0,5825	0,6048	0,3943	0,3540/ 0,7939[b]	**0,0470**	0,6867	0,8489	0,6817	0,4936	0,0649	0,1213/ **0,0405**[b]	0,5190	0,7650/ 0,5622[b]	0,4277	0,1749
MACE-3[c]																	
0,3640	0,6849	0,6125	**0,0342**	0,1415	0,9637	0,3097/ 0,4739[b]	0,0780	0,1209	0,9327	0,6102	0,4117	0,9217	0,7395/ 0,6407[b]	0,2255	0,1929/ 0,2985[b]	0,9285	0,4296
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)																	
0,0444	0,3967	0,1303	0,0648	0,0920	0,1978	0,2831/ 0,3855[b]	0,0941	0,3174	0,3171	0,6894	0,9227	0,7582	0,9517/ 0,7839[b]	0,6236	0,7582/ 0,5000[b]	0,7327	0,5245
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)																	
0,8064	0,9587	0,3124	0,2031	0,4081	0,6573	0,1512/ 0,6661[b]	0,4535	0,6405	0,7210	0,6467	0,1147	0,3592	0,4413/ 0,2082[b]	0,4620	0,1702/ 0,0640[b]	0,2017	0,7410
Transitorische ischämische Attacke																	
0,7552	0,6466	0,8356	0,9181	0,7797	0,5362	0,8087/ 0,6757[b]	0,6457	0,8555	0,2394	0,8783	0,3086	0,7650	0,7954/ 0,9541[b]	0,6277	0,9416/ 0,7283[b]	0,8252	0,0880

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Vorhofflimmern																	
0,9522	0,9107	0,1082	0,2453	0,6457	0,9813	0,9665/ 0,8798[b]	0,9964	0,5364	0,4370	0,3831	0,4863	0,1183	0,2966/ 0,1672[b]	0,5526	0,2118/ 0,3826[b]	0,6123	0,4018
Entwicklung eines Diabetes mellitus																	
0,8685	0,5807	0,9753	0,4527	0,6894	-[d]	-[d]	0,3091	0,8558	0,7515	0,1743	0,5273	**0,0082**	**0,0285/ 0,0187**[b]	0,1817	0,3119/ 0,8448[b]	0,6730	0,6176
Renale Morbidität																	
Kombinierter renaler Endpunkt[e]																	
0,2695	0,5287	0,3468	0,3691	0,2576	0,6238	0,8870/ 0,6538[b]	0,5308	0,8272	0,3831	0,5990	0,5997	0,6573	0,8782/ 0,8073[b]	0,8080	0,9816/ 0,8907[b]	0,9521	0,9699
Akute Nierenschädigung																	
0,4960	0,6165	0,7139	0,9119	0,6154	0,6230	0,8103/ 0,7795[b]	0,2941	0,6462	0,9881	0,6579	0,9207	0,3545	0,3608/ 0,1802[b]	0,8682	0,1116/ 0,2198[b]	0,8178	0,9749
Neigung der eGFR																	
0,5684	0,7076	0,5477	0,4974	1,0000	**0,0103**	**0,0347/** 0,0338[b]	0,7437	0,8586	0,9622	0,7579	0,9887	0,2512	0,2880/ 0,1238[b]	0,7361	0,9201/ 0,7248[b]	0,2322	0,4137

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn

a: Gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.
b: Trendtest (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2).
c: Adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte).
d: Einflussgröße „Diabetesstatus zu Studienbeginn“ wurde aus dem statistischen Modell entfernt, da ebenfalls als Subgruppe verwendet.
e: Die detaillierte Operationalisierung ist Tabelle 4-41 zu entnehmen.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; CCU: Coronary Care Unit; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ICU: Intensivstation; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zur Morbidität ergaben für die Endpunkte „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Transitorische ischämische Attacke“, „Vorhofflimmern“, „Kombinierter renaler Endpunkt“ und „Akute Nierenschädigung“ keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 dargestellt. Die Ereigniszeitkurven der signifikanten Subgruppenergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Morbidität aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,1393 / 0,0454 (Trendtest)
<50 [%]	988	126 (12,8)	6,51	995	77 (7,7)	3,81	0,58 [0,44; 0,77] 0,0002
50 bis <60 [%]	1.030	122 (11,8)	5,98	1.028	87 (8,5)	4,19	0,70 [0,53; 0,93] 0,0123
≥60 [%]	973	104 (10,7)	5,43	974	95 (9,8)	4,87	0,87 [0,66; 1,15] 0,3219
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0323
Nein	1.866	208 (11,1)	5,59	1.878	131 (7,0)	3,40	0,60 [0,49; 0,75]; <0,0001
Ja	1.125	144 (12,8)	6,63	1.119	128 (11,4)	5,83	0,86 [0,68; 1,09]; 0,2195
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)							
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0228 / 0,0077 (Trendtest)
<50 [%]	988	126 (12,8) 209	10,08	995	77 (7,7) 122	5,81	0,57 [0,42; 0,79]; 0,0006
50 bis <60 [%]	1.030	122 (11,8) 182	8,35	1.028	87 (8,5) 129	5,96	0,66 [0,48; 0,91]; 0,0122
≥60 [%]	973	104 (10,7) 150	7,36	974	95 (9,8) 156	7,65	1,06 [0,76; 1,46]; 0,7445

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0379
Nein	1.866	208 (11,1) 308	7,79	1.878	131 (7,0) 201	5,04	0,60 [0,47; 0,77]; <0,0001
Ja	1.125	144 (12,8) 233	9,97	1.119	128 (11,4) 206	8,89	0,90 [0,68; 1,19]; 0,4509
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)							
NT-proBNP zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0383
<Median [pg/ml]	1.508	29 (1,9)	0,90	1.477	10 (0,7)	0,31	0,36 [0,17; 0,73]; 0,0051
≥Median [pg/ml]	1.476	65 (4,4)	2,21	1.516	58 (3,8)	1,91	0,84 [0,59; 1,19]; 0,3215
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0004
Nein	1.866	62 (3,3)	1,59	1.878	26 (1,4)	0,66	0,41 [0,26; 0,64]; 0,0001
Ja	1.125	32 (2,8)	1,39	1.119	42 (3,8)	1,84	1,32 [0,83; 2,09]; 0,2425
Gesamthospitalisierungen							
Hospitalisierung jeglicher Ursache							
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0072
<30 [kg/m^2]	1.642	753 (45,9)	30,44	1.654	667 (40,3)	25,11	0,83 [0,75; 0,93]; 0,0007
≥30 [kg/m^2]	1.349	587 (43,5)	27,70	1.343	604 (45,0)	29,07	1,03 [0,92; 1,16]; 0,5923
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0721 / 0,0284 (Trendtest)
<50 [%]	988	447 (45,2)	29,31	995	401 (40,3)	24,90	0,84 [0,74; 0,97]; 0,0132
50 bis <60 [%]	1.030	466 (45,2)	29,54	1.028	425 (41,3)	25,88	0,88 [0,78; 1,01]; 0,0674
≥60 [%]	973	427 (43,9)	28,67	974	445 (45,7)	30,05	1,04 [0,91; 1,19]; 0,5547

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
Harnsäurewerte zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,1104 / 0,0348 (Trendtest)
<T1	975	411 (42,2)	26,75	963	350 (36,3)	22,27	0,83 [0,72; 0,96]; 0,0101
≥T1 und <T2	966	413 (42,8)	27,23	1.032	418 (40,5)	24,97	0,92 [0,80; 1,05]; 0,2029
≥T2	1.018	501 (49,2)	33,53	970	491 (50,6)	34,14	1,01 [0,90; 1,15]; 0,8155
Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)							
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0184
<30 [kg/m^2]	1.642	753 (45,9) 1.496	44,05	1.654	667 (40,3) 1.306	37,74	0,84 [0,75; 0,95]; 0,0053
≥30 [kg/m^2]	1.349	587 (43,5) 1.273	43,94	1.343	604 (45,0) 1.260	44,30	1,04 [0,92; 1,19]; 0,5310
Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache							
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0047
<30 [kg/m^2]	1.642	808 (49,2)	32,66	1.654	714 (43,2)	26,88	0,83 [0,75; 0,92]; 0,0004
≥30 [kg/m^2]	1.349	623 (46,2)	29,40	1.343	642 (47,8)	30,90	1,03 [0,93; 1,15]; 0,5609
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0572 / 0,0193 (Trendtest)
<50 [%]	988	490 (49,6)	32,13	995	436 (43,8)	27,07	0,84 [0,73; 0,95]; 0,0065
50 bis <60 [%]	1.030	496 (48,2)	31,44	1.028	457 (44,5)	27,83	0,89 [0,79; 1,02]; 0,0846
≥60 [%]	973	445 (45,7)	29,87	974	463 (47,5)	31,27	1,04 [0,91; 1,18]; 0,5531
Harnsäurewerte zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0952 / 0,0291 (Trendtest)
<T1	975	442 (45,3)	28,77	963	376 (39,0)	23,92	0,83 [0,72; 0,95]; 0,0078
≥T1 und <T2	966	440 (45,5)	29,01	1.032	445 (43,1)	26,58	0,92 [0,80; 1,04]; 0,1878
≥T2	1.018	532 (52,3)	35,61	970	522 (53,8)	36,30	1,02 [0,90; 1,15]; 0,8088

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität							
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache							
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0470
<30 [kg/m^2]	1.642	437 (26,6)	15,19	1.654	352 (21,3)	11,53	0,77 [0,67; 0,89]; 0,0003
≥30 [kg/m^2]	1.349	328 (24,3)	13,30	1.343	317 (23,6)	12,93	0,95 [0,82; 1,11]; 0,5408
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,1213 / 0,0405 (Trendtest)
<50 [%]	988	265 (26,8)	15,18	995	208 (20,9)	11,20	0,74 [0,62; 0,88]; 0,0010
50 bis <60 [%]	1.030	268 (26,0)	14,52	1.028	233 (22,7)	12,34	0,86 [0,72; 1,02]; 0,0911
≥60 [%]	973	232 (23,8)	13,24	974	228 (23,4)	12,96	0,97 [0,80; 1,16]; 0,7075
MACE-3[f]							
OECD-Mitgliedsstaat							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0342
Nein	847	94 (11,1)	5,56	868	117 (13,5)	6,94	1,23 [0,94; 1,62]; 0,1314
Ja	2.144	236 (11,0)	5,29	2.129	202 (9,5)	4,51	0,86 [0,71; 1,04]; 0,1229
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)							
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0444
männlich	1.653	26 (1,6)	0,76	1.659	23 (1,4)	0,66	0,85 [0,48; 1,49]; 0,5712
weiblich	1.338	12 (0,9)	0,43	1.338	24 (1,8)	0,86	2,13 [1,06; 4,26]; 0,0331
Entwicklung eines Diabetes mellitus							
LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0082
<50 [%]	310	56 (18,1)	9,87	317	31 (9,8)	4,98	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0032
≥50 [%]	669	81 (12,1)	6,30	684	89 (13,0)	6,65	1,06 [0,78; 1,43]; 0,7062

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Behandlungseffekt[c] Empagliflozin vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	N[a]	n[b] (%) n[e]	Ereignis-rate pro 100 PJ[c]	HR [95% KI]; p-Wert
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0285 / 0,0187 (Trendtest)
<50 [%]	310	56 (18,1)	9,87	317	31 (9,8)	4,98	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0032
50 bis <60 [%]	340	46 (13,5)	7,05	335	47 (14,0)	7,24	1,04 [0,69; 1,56]; 0,8489
≥60 [%]	329	35 (10,6)	5,53	349	42 (12,0)	6,09	1,09 [0,70; 1,72]; 0,6919

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: HR [95%KI] berechnet mittels Cox-Regression mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung.
d: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.
e: Anzahl wiederholter Ereignisse (nur bei Endpunkten mit wiederholten Ereignissen).
f: Adjudizierter kardiovaskulärer Tod oder adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall oder adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte).

BMI: Body-Mass-Index; CCU: Coronary Care Unit; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; ml: Milliliter; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); pg: Pikogramm

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Endpunkt Neigung der eGFR

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Unterschied Empagliflozin – Placebo (/Jahr) [95%-KI][b] p-Wert[b]
	N[a]	y-Achsen-abschnitt [95%-KI]	Neigung (/Jahr) [95%-KI]	N[a]	y-Achsen-abschnitt [95%-KI]	Neigung (/Jahr) [95%-KI]	
Neigung der eGFR							
Diabetesstatus zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[c]=0,0103
Diabetes	1.430	-0,141 [-0,519; 0,236]	-3,013 [-3,316; -2,710]	1.429	-3,459 [-3,836; -3,081]	-1,248 [-1,553; -0,943]	1,766 [1,336; 2,195] <0,0001
Kein Diabetes	1.481	-0,127 [-0,494; 0,240]	-2,243 [-2,537; -1,949]	1.496	-2,513 [-2,878; -2,147]	-1,260 [-1,554; -0,966]	0,983 [0,567; 1,398] <0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo			Empagliflozin			Unterschied Empagliflozin – Placebo (/Jahr) [95%-KI][b] p-Wert[b]
	N[a]	y-Achsen-abschnitt [95%-KI]	Neigung (/Jahr) [95%-KI]	N[a]	y-Achsen-abschnitt [95%-KI]	Neigung (/Jahr) [95%-KI]	
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[c]=0,0347 / 0,0338 (Trendtest)
Diabetes	1.430	-0,141 [-0,518; 0,237]	-3,013 [-3,316; -2,710]	1.429	-3,458 [-3,836; -3,081]	-1,248 [-1,553; -0,943]	1,766 [1,336; 2,195] <0,0001
Prädiabetes	954	-0,204 [-0,661; 0,252]	-2,107 [-2,471; -1,742]	979	-2,630 [-3,082; -2,178]	-1,183 [-1,549; -0,818]	0,923 [0,407; 1,439] 0,0005
Kein Diabetes	527	0,313 [-0,603; 0,624]	-2,496 [-2,994; -1,998]	517	-2,290 [-2,908; -1,672]	-1,402 [-1,895; -0,909]	1,095 [0,394; 1,795] 0,0022

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
b: Random-Intercept Random-Slope-Modell mit den Einflussgrößen Alter, LVEF und eGFR Wert zu Studienbeginn, Region, Geschlecht, Interaktion „Diabetesstatus zu Studienbeginn*Zeit“, Interaktion „Behandlung*Diabetesstatus zu Studienbeginn“ und Interaktion „Zeit*Behandlung*Diabetesstatus zu Studienbeginn*.
c: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

4.3.1.3.2.2.3 Lebensqualität und Gesundheitszustand

In Tabelle 4-76 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Lebensqualität (KCCQ)																	
KCCQ-OSS																	
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,1395	0,5198	0,5050	0,7128	0,5641	0,5520	0,4277/ 0,9951[b]	0,3695	0,7559	0,5239	**0,0045**	0,4674	0,4535	0,6455/ 0,3520[b]	0,0654	0,7261/ 0,4523[b]	0,6268	0,3120
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,7666	0,2928	0,5441	0,3328	0,2959	0,3664	0,3910/ 0,7399[b]	0,6529	0,1353	0,3980	0,0665	0,3242	0,8722	0,9862/ 0,9089[b]	0,4180	0,4834/ 0,2280[b]	0,4177	0,6723
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,4074	0,0583	0,1373	0,4592	0,8862	0,0905	0,2286/ 0,1708[b]	**0,0482**	0,9578	0,5904	**0,0112**	0,3014	0,8276	**0,0232/** 0,1153[b]	0,6711	0,7470/ 0,8594[b]	0,0620	0,6954

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,2541	**0,0456**	0,7739	0,9418	0,4510	0,1992	0,3226/ 0,4325[b]	**0,0308**	0,1695	0,1095	0,0515	0,2911	0,5187	**0,0004/ 0,0108**[b]	0,9491	0,7802/ 0,6572[b]	0,3436	0,9915
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,7070	0,9583	0,9904	0,3750	0,5559	0,5455	0,2251/ 0,8444[b]	0,3792	0,2785	0,2012	0,3083	0,8531	0,4344	0,4801/ 0,2496[b]	0,3440	0,7270/ 0,4306[b]	0,3229	0,3960
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,9549	0,2761	0,0662	0,1696	0,8101	0,7273	0,1111/ 0,5303[b]	0,5221	0,4811	0,4843	0,9153	0,1705	0,2544	0,5133/ 0,3786[b]	0,9004	0,2853/ 0,8458[b]	0,3986	**0,0302**
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,0558	0,6538	0,9021	0,2727	0,7622	0,0560	0,1518/ 0,0609[b]	0,0823	0,4940	0,6624	**0,0047**	0,8874	0,6456	0,4113/ 0,8124[b]	0,7022	0,9813/ 0,8699[b]	0,2646	0,6284
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
0,7893	0,3454	0,1463	**0,0386**	0,7465	0,8241	0,4717/ 0,7273[b]	0,4906	0,3159	0,4284	**0,0153**	0,2371	0,9548	0,9418/ 0,9049[b]	0,4821	0,6962/ 0,8005[b]	0,4825	0,4875
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,3068	0,7996	0,5669	0,2189	0,7771	0,1662	0,2094/ 0,4495[b]	0,2903	0,1805	0,5375	**0,0123**	0,2254	0,8874	0,0803/ 0,2979[b]	0,7495	0,9353/ 0,9750[b]	0,3774	0,4820

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
0,6996	0,7043	0,1144	**0,0327**	0,7110	0,4013	0,0923/ 0,8660[b]	0,8528	0,1226	0,4986	0,1177	**0,0181**	0,7523	0,7769/ 0,9606[b]	0,2338	0,3528/ 0,5780[b]	0,4703	0,6779
KCCQ-CSS																	
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,3233	0,4132	0,3810	0,5242	0,3272	0,3032	0,2968/ 0,7077[b]	0,2008	0,6463	0,5785	**0,0043**	0,8725	0,4469	0,2401/ 0,1529[b]	0,1259	0,9547/ 0,9096[b]	0,5124	0,0713
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,6747	0,1414	0,1645	0,2020	0,2021	0,6028	0,8183/ 0,7748[b]	0,3410	0,4427	0,1404	0,7255	0,2304	0,1695	**0,0252/ 0,0177**[b]	0,6121	0,6019/ 0,4615[b]	0,9567	0,3743
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,2197	0,3287	0,1852	0,9517	0,4010	0,4910	0,5212/ 0,8355[b]	0,4175	0,4783	0,6902	0,3051	0,4140	0,7661	0,0687/ 0,3567[b]	0,4450	0,6654/ 0,7596[b]	**0,0437**	0,9407
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,2834	0,3931	0,8066	0,3182	0,7931	0,1998	0,2715/ 0,4841[b]	0,3385	0,3089	0,5600	0,5419	0,8567	0,3054	**0,0155/ 0,0240**[b]	0,4643	0,5649/ 0,3053[b]	0,5067	0,5991

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,1657	**0,0342**	0,3669	0,9036	0,4598	0,5171	0,2018/ 0,1764[b]	0,5434	0,9345	0,5864	0,1106	0,8250	0,9735	0,9633/ 0,8673[b]	0,4122	0,9748/ 0,9528[b]	0,0965	0,1058
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,3933	0,2807	0,2245	**0,0311**	0,0853	0,6966	0,5230/ 0,3983[b]	0,7498	0,4385	0,5607	0,5474	0,8550	0,3752	0,2761/ 0,1472[b]	0,6414	0,4398/ 0,7739[b]	0,6411	**0,0421**
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,0294	0,4259	0,442	0,3054	0,8317	0,0928	0,1448/ 0,0505[b]	0,0707	0,4055	0,7761	0,0583	0,301	0,4469	0,3379/ 0,1914[b]	0,9688	0,5346/ 0,5317[b]	**0,0040**	0,7835
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
0,5819	0,2579	0,1221	**0,0397**	0,5621	0,7582	0,8987/ 0,9056[b]	0,5241	0,4835	0,9903	**0,0255**	0,1858	0,0879	0,2293/ 0,1623[b]	0,7457	0,9656/ 0,8129[b]	**0,0474**	0,2374
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,6770	0,9167	0,5798	0,0518	0,3336	0,2430	0,3775/ 0,4713[b]	0,2489	0,1359	0,9510	0,0665	0,4033	0,3423	0,2224/ 0,1200[b]	0,1767	0,9344/ 0,7267[b]	0,5685	0,3742
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
0,6166	0,6008	0,2178	**0,0025**	0,7950	0,5701	0,0719/ 0,6233[b]	0,9947	0,3947	0,2826	0,1826	0,0510	0,1854	0,2363/ 0,0930[b]	0,1078	0,8197/ 0,7053[b]	0,7406	0,2944

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
KCCQ-TSS																	
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,9294	0,5829	0,4458	0,3716	0,2199	0,5071	0,7723/ 0,6680[b]	0,2062	0,7800	0,4215	0,3945	**0,0139**	0,7255	0,4870/ 0,7688[b]	0,1488	0,9170/ 0,9801[b]	0,9547	0,3543
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,7412	**0,0283**	0,3016	0,1453	0,2860	0,9863	0,8458/ 0,7710[b]	0,5153	0,4824	0,2616	0,9752	0,3742	0,1192	0,0728/ **0,0278**[b]	0,9286	0,9855/ 0,8734[b]	**0,0481**	**0,0470**
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)																	
0,1718	0,6365	0,2275	0,7248	0,1460	**0,0053**	**0,0206/ 0,0155**[b]	0,0658	0,9897	0,9795	0,0768	0,3364	0,6657	0,3813/ 0,7536[b]	0,5539	0,8826/ 0,6158[b]	**0,0316**	0,7241
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)																	
0,0432	0,0613	0,1919	0,4778	0,2715	**0,0072**	**0,0273/ 0,0187**[b]	0,1826	0,9585	0,4055	0,2327	0,8916	0,9774	0,7201/ 0,6526[b]	0,7331	0,5252/ 0,4106[b]	0,2333	0,1942
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,8750	0,6995	0,2858	0,1729	0,3373	0,8233	0,2186/ 0,5475[b]	0,1270	0,8897	0,7268	0,3474	0,9231	0,9922	0,7690/ 0,7114[b]	0,6051	0,9115/ 0,8725[b]	0,2507	0,4151

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,8107	0,5222	0,3883	0,1374	0,2581	0,7038	0,3956/ 0,3433[b]	0,9913	0,9840	0,2913	0,4187	0,9359	0,7223	0,1360/ 0,1820[b]	0,9072	0,9353/ 0,7191[b]	0,4673	0,1226
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,1026	0,1618	0,7455	0,8750	0,2935	**0,0087**	**0,0315/ 0,0155**[b]	0,4856	0,6138	0,8450	**0,0252**	0,3821	0,8273	0,9184/ 0,9958[b]	0,4404	0,5865/ 0,3811[b]	0,1076	0,2226
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
0,7649	**0,0378**	0,1000	0,7751	0,6899	0,7119	0,9324/ 0,7689[b]	0,5390	0,7983	0,7932	0,1251	**0,0154**	0,7541	0,6812/ 0,4941[b]	0,6994	0,2019/ 0,0754[b]	0,2104	0,0984
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,0494	0,2494	0,6362	0,5908	0,7494	**0,0047**	**0,0162/ 0,0202**[b]	0,4828	0,4802	0,8070	0,2887	0,5044	0,5343	0,3043/ 0,2030[b]	0,2891	0,2871/ 0,2128[b]	0,6917	0,5925
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
0,9599	**0,0112**	0,5170	0,2714	0,2259	0,4220	0,3273/ 0,8806[b]	0,8486	0,4672	0,6103	0,8505	**0,0210**	0,5922	0,8305/ 0,5400[b]	0,9674	0,0822/ **0,0364**[b]	0,3773	0,1773

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Gesundheitszustand (EQ-VAS)																	
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Woche 52)																	
0,5271	0,6336	0,1497	0,9595	0,9319	0,8766	0,9808/ 0,8430[b]	0,4219	0,6478	0,4345	0,9441	0,5878	0,9115	0,9853/ 0,9799[b]	0,4112	0,7886/ 0,7996[b]	0,4055	0,7886
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)																	
0,8550	0,5187	0,5670	0,5966	0,8227	0,0896	0,1916/ 0,0717[b]	0,1210	0,7319	**0,0092**	0,9045	0,7904	0,4597	0,7497/ 0,5815[b]	0,7485	0,1638/ 0,0670[b]	0,6107	0,6969
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Woche 52)																	
0,5531	0,7390	0,3771	0,4259	0,6365	0,9062	0,2423/ 0,5198[b]	0,2094	0,7147	0,0914	0,8563	0,8182	0,0538	0,0850/ 0,2747[b]	0,8734	0,9649/ 0,9999[b]	0,2458	0,5489
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)																	
0,3489	0,1830	0,7211	0,2961	0,6281	**0,0064**	**0,0176/ 0,0366**[b]	0,1133	0,9519	0,7444	0,4437	0,9458	0,4065	0,6662/ 0,5915[b]	0,9770	0,2554/ 0,1543[b]	0,1217	0,5402
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Woche 52)																	
0,5309	0,7796	0,1380	0,9089	0,7841	0,8343	0,9272/ 0,7362[b]	0,3507	0,7360	0,3149	0,8938	0,5545	0,8963	0,9785/ 0,8438[b]	0,4800	0,7195/ 0,7943[b]	0,4120	0,6428

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)																	
0,9924	0,4697	0,5358	0,5376	0,8281	0,0543	**0,1231/ 0,0436**[b]	0,1318	0,9210	**0,0069**	0,5460	0,5788	0,4918	0,7158/ 0,7133[b]	0,8381	0,1023/ **0,0433**[b]	0,4678	0,9763
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Woche 52)																	
0,5562	0,9255	0,3271	0,3623	0,7020	0,9074	0,1936/ 0,3622[b]	0,2643	0,8537	0,0870	0,9030	0,8676	**0,0497**	0,0920/ 0,2332[b]	0,7987	0,9729/ 0,8309[b]	0,3171	0,6127
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)																	
0,2899	0,3342	0,8122	0,2286	0,6574	**0,0111**	0,0242/ 0,0659[b]	0,1292	0,9581	0,7834	0,4630	0,9823	0,2649	0,4637/ 0,4931[b]	0,9670	0,2806/ 0,2183[b]	0,0907	0,6317
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,6191	0,5407	0,6068	0,4310	0,7505	0,5044	0,6420/ 0,3693[b]	0,8294	0,8462	0,8066	0,9917	0,9886	**0,0291**	**0,0124/ 0,0035**[b]	0,4389	0,2690/ 0,8297[b]	0,6644	0,8584
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,6701	0,8651	0,2653	0,0705	0,6866	0,1102	0,0648/ **0,0285**[b]	0,5064	0,7900	**0,0426**	0,4923	0,4086	0,8965	0,1246/ 0,2425[b]	0,2330	0,1934/ 0,0939[b]	0,4022	0,4991
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)																	
0,9408	0,4183	0,0986	0,2685	0,7039	0,4777	0,0599/ 0,7152[b]	0,6586	0,2980	0,6150	0,5007	0,3034	0,8953	0,9640/ 0,7991[b]	0,7264	0,6769/ 0,8031[b]	0,0735	0,2503

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)																	
0,7354	0,5250	0,0783	0,6849	0,7085	0,7984	0,5877/ 0,4977[b]	0,0920	0,3933	0,7220	0,6405	0,1907	0,3504	0,6276/ 0,3678[b]	0,4657	0,3409/ 0,5866[b]	0,4511	0,1927
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)																	
0,9620	0,1432	0,7630	0,4790	0,8461	**0,0048**	**0,0158/ 0,0209**[b]	0,5551	0,3737	0,7593	0,2475	0,3319	0,7016	0,6960/ 0,9564[b]	0,9316	0,6676/ 0,4821[b]	0,5871	0,7807
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)																	
0,7955	0,4387	0,7660	0,2342	0,4355	0,0918	0,2241/ 0,0904[b]	0,1265	0,4655	0,8515	0,2404	0,5456	0,1084	0,2568/ 0,2317[b]	0,6115	0,2017/ 0,0760[b]	0,5880	0,8812

a: Gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.
b: Trendtest (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2).

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score

Für die Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Endpunkte zu Lebensqualität und Gesundheitszustand aus EMPEROR-Preserved

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Lebensqualität (KCCQ)							
KCCQ-OSS							
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0045	
<Median	1.414	365 (25,8)	1.444	344 (23,8)	0,92 [0,81; 1,04]	0,89 [0,75; 1,06]	0,1703
≥Median	1.453	431 (29,7)	1.440	296 (20,6)	0,71 [0,62; 0,80]	0,62 [0,52; 0,74]	<0,0001
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
BMI zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0482	
<30 [kg/m2]	1.563	657 (42,0)	1.590	691 (43,5)	1,02 [0,94; 1,10]	1,05 [0,90; 1,22]	0,6625
≥30 [kg/m2]	1.304	577 (44,2)	1.294	667 (51,5)	1,13 [1,05; 1,22]	1,36 [1,15; 1,61]	0,0013
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0112	
<Median	1.414	640 (45,3)	1.444	658 (45,6)	1,00 [0,93; 1,08]	1,03 [0,87; 1,20]	0,9889
≥Median	1.453	594 (40,9)	1.440	700 (48,6)	1,15 [1,06; 1,24]	1,36 [1,15; 1,59]	0,0004
LVEF zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0232 / 0,1153 (Trendtest)	
<50 [%]	929	396 (42,6)	957	461 (48,2)	1,08 [0,98; 1,18]	1,19 [0,98; 1,45]	0,1035
50 bis <60 [%]	990	418 (42,2)	988	483 (48,9)	1,17 [1,06; 1,28]	1,41 [1,16; 1,71]	0,0010
≥60 [%]	948	420 (44,3)	939	414 (44,1)	0,97 [0,88; 1,07]	0,96 [0,79; 1,17]	0,5238

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)							
Alter						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0456	
<70 Jahre	1.038	479 (46,1)	1.030	518 (50,3)	1,05 [0,97; 1,14]	1,15 [0,95; 1,39]	0,2508
≥70 Jahre	1.831	677 (37,0)	1.856	818 (44,1)	1,18 [1,09; 1,27]	1,40 [1,21; 1,61]	<0,0001
BMI zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0308	
<30 [kg/m2]	1.563	626 (40,1)	1.591	688 (43,2)	1,06 [0,98; 1,15]	1,14 [0,98; 1,33]	0,1328
≥30 [kg/m2]	1.306	530 (40,6)	1.295	648 (50,0)	1,20 [1,11; 1,30]	1,52 [1,28; 1,80]	<0,0001
LVEF zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0004 / 0,0108 (Trendtest)	
<50 [%]	929	365 (39,3)	958	455 (47,5)	1,15 [1,05; 1,27]	1,36 [1,11; 1,65]	0,0036
50 bis <60 [%]	992	382 (38,5)	988	479 (48,5)	1,27 [1,15; 1,40]	1,67 [1,37; 2,03]	<0,0001
≥60 [%]	948	409 (43,1)	940	402 (42,8)	0,96 [0,87; 1,06]	0,95 [0,78; 1,16]	0,4703
Verschlechterung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0302	
Nein	558	100 (17,9)	543	65 (12,0)	0.66 (0.50; 0.88)	0.60 (0.43; 0.85)	0,0044
Ja	2311	299 (12,9)	2343	283 (12,1)	0.94 (0.81; 1.10)	0.94 (0.78; 1.12)	0,4560
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0047	
<Median	1.414	313 (22,1)	1.444	304 (0,92)	0,92 [0,81; 1,05]	0,91 [0,74; 1,11]	0,2157
≥Median	1.453	263 (18,1)	1.440	338 (23,5)	1,21 [1,06; 1,38]	1,36 [1,11; 1,66]	0,0061

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)							
OECD-Mitgliedsstaat						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0386	
Nein	789	337 (42,7)	818	414 (50,6)	1,21 [1,09; 1,34]	1,44 [1,18; 1,76]	0,0005
Ja	2.078	799 (38,5)	2.066	841 (40,7)	1,05 [0,98; 1,13]	1,09 [0,96; 1,24]	0,1587
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0153	
<Median	1.414	579 (40,9)	1.444	607 (42,0)	1,02 [0,94; 1,11]	1,04 [0,89; 1,21]	0,6094
≥Median	1.453	557 (38,3)	1.440	648 (45,0)	1,19 [1,09; 1,29]	1,36 [1,17; 1,58]	<0,0001
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0123	
<Median	1.414	311 (22,0)	1.444	314 (21,7)	0,95 [0,84; 1,09]	0,97 [0,79; 1,18]	0,4745
≥Median	1.455	275 (18,9)	1.442	353 (24,5)	1,21 [1,06; 1,37]	1,36 [1,11; 1,67]	0,0049
Verbesserung des KCCQ-OSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)							
OECD-Mitgliedsstaat						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0327	
Nein	789	342 (43,3)	818	421 (51,5)	1,21 [1,09; 1,34]	1,44 [1,18; 1,76]	0,0004
Ja	2.080	792 (38,1)	2.068	832 (40,2)	1,05 [0,98; 1,13]	1,09 [0,96; 1,23]	0,1882
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0181	
Nein	1.364	597 (43,8)	1.364	612 (44,9)	1,02 [0,94; 1,11]	1,04 [0,89; 1,22]	0,5631
Ja	1.502	537 (35,8)	1.519	641 (42,2)	1,18 [1,08; 1,29]	1,34 [1,15; 1,55]	0,0002
KCCQ-CSS							
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0043	
<Median	1.414	384 (27,2)	1.444	384 (26,6)	0,97 [0,86; 1,09]	0,96 [0,81; 1,14]	0,6032
≥Median	1.453	425 (29,2)	1.440	312 (21,7)	0,75 [0,67; 0,85]	0,68 [0,57; 0,80]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)							
LVEF zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0252 / 0,0177 (Trendtest)		
<50 [%]	929	285 (30,7)	958	226 (23,6)	0,80 [0,69; 0,92]	0,72 [0,59; 0,89]	0,0022
50 bis <60 [%]	992	323 (32,6)	988	261 (26,4)	0,81 [0,70; 0,92]	0,72 [0,59; 0,88]	0,0014
≥60 [%]	948	271 (28,6)	940	275 (29,3)	1,01 [0,88; 1,16]	1,02 [0,83; 1,25]	0,8577
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
Therapie mit MRA zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0437		
Nein	1.786	753 (42,2)	1.813	806 (44,5)	1,03 [0,96; 1,11]	1,09 [0,95; 1,26]	0,3824
Ja	1.081	433 (40,1)	1.071	506 (47,2)	1,16 [1,06; 1,27]	1,39 [1,15; 1,68]	0,0013
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)							
LVEF zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0155 / 0,0240 (Trendtest)		
<50 [%]	929	358 (38,5)	958	442 (46,1)	1,13 [1,02; 1,24]	1,29 [1,06; 1,58]	0,0188
50 bis <60 [%]	992	385 (38,8)	988	439 (44,4)	1,16 [1,05; 1,28]	1,38 [1,13; 1,68]	0,0026
≥60 [%]	948	401 (42,3)	940	386 (41,1)	0,96 [0,87; 1,06]	0,94 [0,77; 1,15]	0,3954
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)							
Alter					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0342		
<70 Jahre	1.036	99 (9,6)	1.030	98 (9,5)	1,01 [0,77; 1,31]	1,01 [0,75; 1,36]	0,9645
≥70 Jahre	1.831	275 (15,0)	1.854	200 (10,8)	0,72 [0,61; 0,85]	0,68 [0,56; 0,83]	0,0001
Verschlechterung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
OECD-Mitgliedsstaat					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0311		
Nein	789	113 (14,3)	818	67 (8,2)	0,59 [0,45; 0,79]	0,55 [0,40; 0,76]	0,0003
Ja	2.080	333 (16,0)	2.068	281 (13,6)	0,84 [0,73; 0,97]	0,81 [0,68; 0,97]	0,0206

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0421		
Nein	558	103 (18,5)	543	61 (11,2)	0,60 [0,45; 0,80]	0,53 [0,37; 0,75]	0,0004
Ja	2.311	343 (14,8)	2.343	287 (12,2)	0,83 [0,72; 0,96]	0,80 [0,68; 0,95]	0,0119
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)							
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0294		
männlich	1.587	276 (17,4)	1.596	316 (19,8)	1,14 [1,00; 1,31]	1,21 [0,99; 1,48]	0,0546
weiblich	1.280	324 (25,3)	1.288	336 (26,1)	0,93 [0,82; 1,05]	0,95 [0,77; 1,16]	0,2589
Therapie mit MRA zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0040		
Nein	1.786	377 (21,1)	1.813	375 (20,7)	0,92 [0,82; 1,03]	0,91 [0,76; 1,09]	0,1630
Ja	1.081	223 (20,6)	1.071	277 (25,9)	1,21 [1,05; 1,40]	1,40 [1,11; 1,76]	0,0098
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)							
OECD-Mitgliedsstaat					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0397		
Nein	789	376 (47,7)	818	435 (53,2)	1,14 [1,03; 1,25]	1,31 [1,07; 1,60]	0,0092
Ja	2.078	877 (42,2)	2.066	880 (42,6)	1,00 [0,94; 1,08]	1,01 [0,89; 1,14]	0,9107
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0255		
<Median	1.414	636 (45,0)	1.444	637 (44,1)	0,98 [0,91; 1,06]	0,96 [0,82; 1,12]	0,6339
≥Median	1.453	617 (42,5)	1.440	678 (47,1)	1,11 [1,03; 1,20]	1,23 [1,06; 1,43]	0,0068
Therapie mit MRA zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0474		
Nein	1.786	792 (44,3)	1.813	801 (44,2)	1,00 [0,93; 1,07]	1,00 [0,87; 1,14]	0,9927
Ja	1.081	461 (42,6)	1.071	514 (48,0)	1,12 [1,03; 1,23]	1,25 [1,05; 1,49]	0,0114

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Verbesserung des KCCQ-CSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)							
OECD-Mitgliedsstaat					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0025		
Nein	789	347 (44,0)	818	445 (54,4)	1,26 [1,14; 1,39]	1,60 [1,31; 1,95]	<0,0001
Ja	2.080	836 (40,2)	2.068	870 (42,1)	1,04 [0,97; 1,12]	1,07 [0,94; 1,21]	0,2673
KCCQ-TSS							
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0139		
Nein	1.363	351 (25,8)	1.363	318 (23,3)	0,92 [0,81; 1,05]	0,90 [0,75; 1,07]	0,2339
Ja	1.501	467 (31,1)	1.518	347 (22,9)	0,74 [0,66; 0,84]	0,66 [0,56; 0,78]	<0,0001
Verschlechterung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)							
Alter					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0283		
<70 Jahre	1.038	255 (24,6)	1.030	236 (22,9)	0,96 [0,82; 1,12]	0,94 [0,77; 1,16]	0,5860
≥70 Jahre	1.831	595 (32,5)	1.856	467 (25,2)	0,78 [0,71; 0,86]	0,70 [0,60; 0,81]	<0,0001
LVEF zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0728 / 0,0278 (Trendtest)		
<50 [%]	929	264 (28,4)	958	197 (20,6)	0,75 [0,65; 0,88]	0,68 [0,55; 0,84]	0,0004
50 bis <60 [%]	992	318 (32,1)	988	255 (25,8)	0,81 [0,71; 0,92]	0,72 [0,59; 0,89]	0,0018
≥60 [%]	948	268 (28,3)	940	251 (26,7)	0,96 [0,83; 1,10]	0,94 [0,76; 1,15]	0,5302
Therapie mit MRA zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0481		
Nein	1.788	524 (29,3)	1.814	465 (25,6)	0,89 [0,80; 0,99]	0,85 [0,73; 0,98]	0,0304
Ja	1.081	326 (30,2)	1.072	238 (22,2)	0,75 [0,65; 0,86]	0,66 [0,54; 0,81]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Therapie mit ACE- Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0470		
Nein	558	181 (32,4)	543	124 (22,8)	0,70 [0,58; 0,85]	0,60 [0,45; 0,78]	0,0003
Ja	2.311	669 (28,9)	2.343	579 (24,7)	0,87 [0,80; 0,96]	0,82 [0,72; 0,94]	0,0039
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Woche 52)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0053		
Diabetes	1.406	581 (41,3)	1.399	703 (50,3)	1,18 [1,10; 1,27]	1,49 [1,26; 1,77]	<0,0001
Kein Diabetes	1.461	605 (41,4)	1.485	648 (43,6)	1,01 [0,94; 1,10]	1,07 [0,90; 1,25]	0,7168
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0206 / 0,0155 (Trendtest)		
Diabetes	1.406	581 (41,3)	1.399	703 (50,3)	1,18 [1,10; 1,27]	1,49 [1,26; 1,77]	<0,0001
Prädiabetes	939	392 (41,7)	973	421 (43,3)	1,01 [0,92; 1,11]	1,05 [0,86; 1,29]	0,8311
Kein Diabetes	522	213 (40,8)	512	227 (44,3)	1,02 [0,90; 1,17]	1,09 [0,83; 1,44]	0,7433
Therapie mit MRA zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0316		
Nein	1.786	743 (41,6)	1.813	816 (45,0)	1,05 [0,98; 1,12]	1,12 [0,97; 1,30]	0,1982
Ja	1.081	443 (41,0)	1.071	535 (50,0)	1,18 [1,08; 1,29]	1,52 [1,25; 1,84]	0,0002
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 5 Punkte; Last Value)							
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0432		
männlich	1.588	605 (38,1)	1.597	704 (44,1)	1,15 [1,07; 1,24]	1,32 [1,12; 1,54]	0,0002
weiblich	1.281	593 (46,3)	1.289	656 (50,9)	1,03 [0,96; 1,11]	1,18 [0,98; 1,40]	0,4051
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0072		
Diabetes	1.407	585 (41,6)	1.400	703 (50,2)	1,17 [1,09; 1,26]	1,48 [1,25; 1,75]	<0,0001
Kein Diabetes	1.462	613 (41,9)	1.486	657 (44,2)	1,01 [0,94; 1,09]	1,07 [0,91; 1,26]	0,7027

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0273 / 0,0187 (Trendtest)		
Diabetes	1.407	585 (41,6)	1.400	703 (50,2)	1,17 [1,09; 1,26]	1,48 [1,25; 1,75]	<0,0001
Prädiabetes	940	391 (41,6)	974	421 (43,2)	1,01 [0,92; 1,11]	1,06 [0,86; 1,30]	0,8032
Kein Diabetes	522	222 (42,5)	512	236 (46,1)	1,02 [0,90; 1,16]	1,10 [0,83; 1,45]	0,7502
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0087		
Diabetes	1.406	325 (23,1)	1.399	411 (29,4)	1,21 [1,07; 1,35]	1,44 [1,18; 1,76]	0,0015
Kein Diabetes	1.461	323 (22,1)	1.485	343 (23,1)	0,96 [0,85; 1,09]	0,98 [0,80; 1,19]	0,5349
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0315 / 0,0155 (Trendtest)		
Diabetes	1.406	325 (23,1)	1.399	411 (29,4)	1,21 [1,07; 1,35]	1,44 [1,18; 1,76]	0,0015
Prädiabetes	939	213 (22,7)	973	226 (23,2)	0,97 [0,83; 1,13]	0,97 [0,75; 1,24]	0,6773
Kein Diabetes	522	110 (21,1)	512	117 (22,9)	0,95 [0,77; 1,17]	0,99 [0,71; 1,40]	0,6243
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0252		
<Median	1.414	337 (23,8)	1.444	354 (24,5)	0,98 [0,87; 1,11]	0,99 [0,81; 1,21]	0,7691
≥Median	1.453	311 (21,4)	1.440	400 (27,8)	1,19 [1,06; 1,34]	1,42 [1,16; 1,74]	0,0038
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52 mit Ceiling-Korrektur)							
Alter					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0378		
<70 Jahre	1.036	609 (58,8)	1.030	618 (60,0)	1,03 [0,96; 1,11]	1,08 [0,90; 1,29]	0,3782
≥70 Jahre	1.831	870 (47,5)	1.854	1002 (54,0)	1,14 [1,07; 1,21]	1,32 [1,16; 1,51]	<0,0001
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0154		
Nein	1.363	765 (56,1)	1.363	791 (58,0)	1,03 [0,97; 1,10]	1,08 [0,92; 1,26]	0,3268
Ja	1.501	713 (47,5)	1.518	827 (54,5)	1,16 [1,08; 1,24]	1,37 [1,18; 1,59]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
Geschlecht						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0494	
männlich	1.588	322 (20,3)	1.597	378 (23,7)	1,18 [1,05; 1,32]	1,27 [1,05; 1,55]	0,0069
weiblich	1.281	359 (28,0)	1.289	412 (32,0)	1,00 [0,89; 1,12]	1,12 [0,91; 1,37]	0,9888
Diabetesstatus zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0047	
Diabetes	1.407	340 (24,2)	1.400	430 (30,7)	1,21 [1,08; 1,35]	1,48 [1,21; 1,81]	0,0011
Kein Diabetes	1.462	341 (23,3)	1.486	360 (24,2)	0,96 [0,85; 1,07]	0,96 [0,79; 1,18]	0,452
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0162/ 0,0202 (Trendtest)	
Diabetes	1.407	340 (24,2)	1.400	430 (30,7)	1,21 [1,08; 1,35]	1,48 [1,21; 1,81]	0,0011
Prädiabetes	940	232 (24,7)	974	239 (24,5)	0,94 [0,82; 1,08]	0,91 [0,71; 1,17]	0,3819
Kein Diabetes	522	109 (20,9)	512	121 (23,6)	0,99 [0,81; 1,22]	1,07 [0,76; 1,51]	0,9398
Verbesserung des KCCQ-TSS (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value mit Ceiling-Korrektur)							
Alter						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0112	
<70 Jahre	1.038	606 (58,4)	1.030	616 (59,8)	1,03 [0,96; 1,11]	1,08 [0,90; 1,29]	0,3751
≥70 Jahre	1.831	872 (47,6)	1.856	1030 (55,5)	1,16 [1,10; 1,24]	1,39 [1,22; 1,58]	<0,0001
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0210	
Nein	1.364	771 (56,5)	1.364	813 (59,6)	1,05 [0,99; 1,12]	1,13 [0,97; 1,32]	0,1171
Ja	1.502	706 (47,0)	1.519	831 (54,7)	1,17 [1,09; 1,26]	1,40 [1,21; 1,62]	<0,0001
Harnsäurewerte zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0822 / 0,0364 (Trendtest)	
<T1	937	514 (54,9)	930	540 (58,1)	1,06 [0,98; 1,14]	1,14 [0,95; 1,38]	0,1516
≥T1 und <T2	931	492 (52,8)	997	563 (56,5)	1,08 [0,99; 1,17]	1,19 [0,99; 1,43]	0,0685
≥T2	971	458 (47,2)	933	526 (56,4)	1,20 [1,10; 1,31]	1,48 [1,23; 1,77]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)							
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)							
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0092
Nein	2.233	634 (28,4)	2.229	605 (27,1)	0,96 [0,87; 1,05]	0,95 [0,82; 1,09]	0,3598
Ja	637	211 (33,1)	660	174 (26,4)	0,74 [0,62; 0,88]	0,73 [0,57; 0,94]	0,0006
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 7 Punkte; Last Value)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0064
Diabetes	1.409	485 (34,4)	1.403	557 (39,7)	1,12 [1,03; 1,23]	1,28 [1,08; 1,53]	0,0108
Kein Diabetes	1.461	506 (34,6)	1.486	496 (33,4)	0,94 [0,85; 1,03]	0,90 [0,76; 1,07]	0,1805
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0176 / 0,0366 (Trendtest)
Diabetes	1.409	485 (34,4)	1.403	557 (39,7)	1,12 [1,03; 1,23]	1,28 [1,08; 1,53]	0,0108
Prädiabetes	940	333 (35,4)	975	328 (33,6)	0,92 [0,82; 1,03]	0,87 [0,71; 1,08]	0,1293
Kein Diabetes	521	173 (33,2)	511	168 (32,9)	0,98 [0,83; 1,16]	0,97 [0,73; 1,30]	0,8011
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,1231 / 0,0436 (Trendtest)
Diabetes	1.409	413 (29,3)	1.403	353 (25,2)	0,83 [0,73; 0,94]	0,82 [0,69; 0,97]	0,0023
Prädiabetes	940	267 (28,4)	975	264 (27,1)	0,95 [0,82; 1,10]	0,94 [0,76; 1,15]	0,4858
Kein Diabetes	521	150 (28,8)	511	149 (29,2)	1,02 [0,85; 1,23]	1,04 [0,78; 1,38]	0,8034
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0069
Nein	2.233	623 (27,9)	2.229	597 (26,8)	0,96 [0,88; 1,06]	0,95 [0,83; 1,09]	0,416
Ja	637	207 (32,5)	660	169 (25,6)	0,73 [0,61; 0,87]	0,72 [0,56; 0,93]	0,0005

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
Harnsäurewerte zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,1023 / 0,0433 (Trendtest)		
<T1	935	248 (26,5)	931	242 (26,0)	0,99 [0,85; 1,15]	0,99 [0,80; 1,23]	0,9085
≥T1 und <T2	932	243 (26,1)	999	266 (26,6)	0,96 [0,82; 1,11]	1,04 [0,84; 1,29]	0,5694
≥T2	973	329 (33,8)	933	253 (27,1)	0,81 [0,71; 0,93]	0,73 [0,59; 0,89]	0,0022
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Woche 52)							
LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0497		
<50 [%]	928	336 (36,2)	957	344 (35,9)	0,95 [0,86; 1,07]	0,91 [0,73; 1,13]	0,4057
≥50 [%]	1.940	632 (32,6)	1.929	703 (36,4)	1,09 [1,01; 1,19]	1,23 [1,06; 1,43]	0,0294
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 10 Punkte; Last Value)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0111		
Diabetes	1.409	481 (34,1)	1.403	546 (38,9)	1,11 [1,01; 1,21]	1,25 [1,05; 1,50]	0,0258
Kein Diabetes	1.461	492 (33,7)	1.486	481 (32,4)	0,93 [0,85; 1,03]	0,90 [0,76; 1,07]	0,1647
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0242 / 0,0659 (Trendtest)		
Diabetes	1.409	481 (34,1)	1.403	546 (38,9)	1,11 [1,01; 1,21]	1,25 [1,05; 1,50]	0,0258
Prädiabetes	940	325 (34,6)	975	317 (32,5)	0,91 [0,81; 1,02]	0,85 [0,69; 1,06]	0,0918
Kein Diabetes	521	167 (32,1)	511	164 (32,1)	0,99 [0,83; 1,18]	0,99 [0,74; 1,33]	0,9086
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Woche 52)							
LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0291		
<50 [%]	928	160 (17,2)	957	121 (12,6)	0,74 [0,60; 0,92]	0,72 [0,55; 0,94]	0,0065
≥50 [%]	1.940	331 (17,1)	1.929	337 (17,5)	0,99 [0,86; 1,13]	1,03 [0,86; 1,22]	0,8461

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	
LVEF zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0124 / 0,0035 (Trendtest)		
<50 [%]	928	160 (17,2)	957	121 (12,6)	0,74 [0,60; 0,92]	0,72 [0,55; 0,94]	0,0065
50 bis <60 [%]	991	182 (18,4)	989	168 (17)	0,86 [0,71; 1,05]	0,90 [0,70; 1,14]	0,1300
≥60 [%]	949	149 (15,7)	940	169 (18)	1,14 [0,94; 1,39]	1,19 [0,93; 1,53]	0,193
Verschlechterung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0648 / 0,0285 (Trendtest)		
Diabetes	1.409	254 (18,0)	1.403	227 (16,2)	0,85 [0,72; 1,01]	0,89 [0,72; 1,09]	0,0601
Prädiabetes	940	161 (17,1)	975	155 (15,9)	0,93 [0,76; 1,13]	0,91 [0,71; 1,17]	0,4704
Kein Diabetes	521	88 (16,9)	511	104 (20,4)	1,22 [0,95; 1,57]	1,31 [0,94; 1,81]	0,1196
HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0426		
Nein	2.233	380 (17,0)	2.229	379 (17,0)	1,00 [0,88; 1,14]	1,01 [0,86; 1,19]	0,9541
Ja	637	123 (19,3)	660	107 (16,2)	0,75 [0,59; 0,96]	0,82 [0,61; 1,10]	0,0241
Verbesserung des EQ-VAS Scores (Responsekriterium 15 Punkte; Last Value)							
Diabetesstatus zu Studienbeginn					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0048		
Diabetes	1.409	301 (21,4)	1.403	370 (26,4)	1,18 [1,04; 1,34]	1,40 [1,14; 1,71]	0,0096
Kein Diabetes	1.461	296 (20,3)	1.486	284 (19,1)	0,90 [0,79; 1,04]	0,86 [0,70; 1,05]	0,1467
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)					p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0158 / 0,0209 (Trendtest)		
Diabetes	1.409	301 (21,4)	1.403	370 (26,4)	1,18 [1,04; 1,34]	1,40 [1,14; 1,71]	0,0096
Prädiabetes	940	193 (20,5)	975	188 (19,3)	0,89 [0,75; 1,04]	0,83 [0,65; 1,08]	0,1455
Kein Diabetes	521	103 (19,8)	511	96 (18,8)	0,94 [0,73; 1,20]	0,90 [0,63; 1,28]	0,6094

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: RR [95% KI] berechnet mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		p-Wert[e]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI][c]	OR [95%-KI][d]	

Studienbeginn, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung. Einflussgröße wurde aus dem statistischen Modell entfernt, sofern diese ebenfalls als Subgruppe verwendet wurde. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

d: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn, Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung. Einflussgröße wurde aus dem statistischen Modell entfernt, sofern diese ebenfalls als Subgruppe verwendet wurde. KI nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

e: p-Wert nach Wald (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

f: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TSS: Total Symptom Score

4.3.1.3.2.2.4 Nebenwirkungen

4.3.1.3.2.2.4.1 Gesamtraten UE

In Tabelle 4-78 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte „UE jeglichen Schweregrades“, „SUE“, und „UE, die zum Therapieabbruch führten“ sowie für „UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ und „SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Auswertungen zu *schweren* UE sind in Anhang 4-G enthalten. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
Gesamtraten UE																	
UE jeglichen Schweregrades																	
0,7018	0,6881	0,3493	0,1693	0,9578	0,8464	0,6423	0,8084	0,6040	0,1265	0,0663	0,5361	0,2958	0,5355	0,2145	0,3563	0,1763	0,6220
SUE																	
0,9212	0,6534	0,7555	0,6769	0,4691	0,7423	0,8173	**0,0008**	0,6941	0,5091	0,9784	0,5137	0,8136	0,1775	0,6610	**0,0129**	0,0993	0,1629
UE, die zum Therapieabbruch führten																	
0,4955	0,7453	0,6347	0,7749	0,4130	0,6649	0,5658	0,4719	0,7964	0,8213	0,1245	**0,0346**	0,5753	0,7978	0,7299	0,8420	0,2434	0,8475

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse																	
UE jeglichen Schweregrades																	
0,3805	0,6070	0,4883	0,1750	0,4795	0,8639	0,5644	0,4573	0,7294	0,0939	0,2332	0,6787	0,1045	0,2202	0,2527	0,6782	**0,0445**	0,4976
SUE																	
0,2922	0,2171	0,9848	0,8930	0,4214	0,5717	0,4891	**0,0129**	0,7905	**0,0321**	0,6421	0,7863	0,6310	0,0888	0,8735	**0,0419**	**0,0391**	0,1652

a: Gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; m2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu „Gesamtraten UE“ ergaben für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Endpunkte „SUE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten, „UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ und „SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
Gesamtraten UE								
SUE								
BMI zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0008		
<30 [kg/m²]	1.641	870 (53,0)	1.654	752 (45,5)	0,86 [0,80; 0,92]	0,74 [0,64; 0,85]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
≥30 [kg/m²]	1.348	673 (49,9)	1.342	684 (51,0)	1,02 [0,95; 1,10]	1,04 [0,90; 1,21]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,5886
Harnsäurewerte zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0129		
<T1	975	493 (50,6)	963	406 (42,2)	0,83 [0,76; 0,92]	0,71 [0,60; 0,85]	-0,08 [-0,13; -0,04]	0,0002
≥T1 und <T2	966	458 (47,4)	1.032	469 (45,4)	0,96 [0,87; 1,05]	0,92 [0,77; 1,10]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,3785
≥T2	1.016	574 (56,5)	970	549 (56,6)	1,00 [0,93; 1,08]	1,00 [0,84; 1,20]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9635
UE, die zum Therapieabbruch führten								
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese						p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0346		
Nein	1.426	270 (18,9)	1.417	245 (17,3)	0,91 [0,78; 1,07]	0,90 [0,74; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,2551
Ja	1.558	280 (18,0)	1.575	325 (20,6)	1,15 [0,99; 1,33]	1,19 [0,99; 1,42]	0,03 [0,00; 0,05]	0,0590
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse								
UE jeglichen Schweregrades								
Therapie mit MRA zu Studienbeginn						p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0445		
Nein	1.865	1.548 (83,0)	1.878	1586 (84,5)	1,02 [0,99; 1,05]	1,11 [0,93; 1,32]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2298

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
Ja	1.124	959 (85,3)	1.118	926 (82,8)	0,97 [0,94; 1,01]	0,83 [0,66; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1066
SUE								
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0129	
<30 [kg/m^2]	1.641	697 (42,5)	1.654	607 (36,7)	0,86 [0,79; 0,94]	0,79 [0,68; 0,90]	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,0007
≥30 [kg/m^2]	1.348	546 (40,5)	1.342	550 (41,0)	1,01 [0,92; 1,11]	1,02 [0,87; 1,19]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8004
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0321	
Nein	2.320	954 (41,1)	2.297	843 (36,7)	0,89 [0,83; 0,96]	0,83 [0,74; 0,93]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0021
Ja	669	289 (43,2)	699	314 (44,9)	1,04 [0,92; 1,17]	1,07 [0,87; 1,33]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5212
Harnsäurewerte zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0491	
<T1	975	395 (40,5)	963	322 (33,4)	0,83 [0,73; 0,93]	0,74 [0,61; 0,89]	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0013
≥T1 und <T2	966	369 (38,2)	1.032	393 (38,1)	1,00 [0,89; 1,11]	1,00 [0,83; 1,19]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9570
≥T2	1.016	465 (45,8)	970	433 (44,6)	0,98 [0,89; 1,07]	0,96 [0,80; 1,14]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,6135
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0391	
Nein	1.865	751 (40,3)	1.878	739 (39,4)	0,98 [0,90; 1,06]	0,96 [0,84; 1,10]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5663
Ja	1.124	492 (43,8)	1.118	418 (37,4)	0,85 [0,77; 0,94]	0,77 [0,65; 0,91]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,0021

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: Asymptotische KI nach Wald.
d: Berechnet mittels χ^2-Test.
e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2. Cochran´s−Q Test auf Homogenität des RR (Interaktion: Behandlung*Subgruppe).

BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m^2: Quadratmeter; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.2.4.2 Präspezifizierte UE-Konzepte

Die präspezifizierten UE-Konzepte „AESI“, „Spezifische UE“ und „Andere spezifische UE“ wurden nach UE jeglichen Schweregrads, SUE und *schwere* UE analysiert. Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich die Endpunkte zu präspezifizierten UE-Konzepten dargestellt (UE jeglichen Schweregrads, SUE), für welche in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe 4.3.1.3.1.4.2). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu präspezifizierten UE-Konzepten.

In Tabelle 4-80 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte „AESI“, „Spezifische UE“ und „Andere spezifische UE“ der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu präspezifizierten UE-Konzepten

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
AESI																	
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)																	
0,6792	0,1185	0,1333	**0,0397**	0,2145	0,9100	0,7894	0,1200	0,2973	0,3975	0,6873	0,9100	0,2381	0,4447	0,1244	0,6508	0,5974	0,7422
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)																	
0,2453	0,4373	0,1183	0,1658	0,3920	0,9501	0,9816	**0,0028**	0,0792	0,6403	0,5665	0,5782	0,2301	0,3308	0,7716	0,2851	0,5484	0,3759
Spezifische UE																	
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE)																	
0,8396	0,2772	0,8433	0,0512	0,8803	0,3618	0,3305	0,3132	0,2490	0,4466	0,3257	0,4052	0,3908	0,2165	0,1913	0,3875	0,3682	0,1065

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE)																	
0,5764	0,6217	0,0671	0,1537	0,4554	0,5034	0,4237	0,3540	0,5506	0,3802	0,8107	0,1057	0,8268	0,3705	0,4389	0,8723	0,6790	0,1415
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE)																	
0,4733	0,1282	0,3950	0,4374	0,2122	0,5281	0,7467	0,7764	0,1230	0,8358	0,9887	0,0625	0,1203	**0,0176**	0,8164	0,8841	**0,0095**	0,5303
Hypotonie (BIcMQ) (UE)																	
0,3164	0,2399	0,3882	0,1908	0,2217	0,4372	0,6519	0,8653	0,1960	0,4948	0,9769	**0,0344**	0,2986	**0,0276**	0,6118	0,9886	**0,0186**	0,4117
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE)																	
0,5734	0,4492	0,2052	0,1096	0,2346	0,2875	0,5557	0,5996	**0,0402**	0,2974	0,6794	**0,0330**	0,3896	0,1597	0,5325	0,9038	0,3972	0,2458
Andere spezifische UE																	
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE)																	
0,2818	0,5436	0,5613	0,9592	0,7907	0,3426	0,6317	0,1124	0,8688	0,5169	0,3742	0,1748	0,8986	0,9904	0,8891	0,1851	0,0770	**0,0480**

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn

a: gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu präspezifizierte UE-Konzepte ergaben für die Endpunkte „Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ)“ und „Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)“ keine signifikanten Interaktionen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu präspezifizierten UE-Konzepten

EMPEROR-Preserved	**Placebo**		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI][c]**	
AESI								
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)								
OECD-Mitgliedsstaat							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0397	
Nein	847	38 (4,5)	868	42 (4,8)	1,08 [0,70; 1,66]	1,08 [0,69; 1,70]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7294
Ja	2.142	117 (5,5)	2.128	73 (3,4)	0,63 [0,47; 0,84]	0,61 [0,46; 0,83]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0013
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)								
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0028	
<30 [kg/m^2]	1.641	84 (5,1)	1.654	43 (2,6)	0,51 [0,35; 0,73]	0,49 [0,34; 0,72]	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,0002
≥30 [kg/m^2]	1.348	77 (5,7)	1.342	80 (6,0)	1,04 [0,77; 1,41]	1,05 [0,76; 1,44]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7829
Spezifische UE								
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE)								
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0176	
<50 [%]	988	69 (7,0)	995	105 (10,6)	1,51 [1,13; 2,02]	1,57 [1,14; 2,16]	0,04 [0,01; 0,06]	0,0050
50 bis <60 [%]	1.030	123 (11,9)	1.028	116 (11,3)	0,94 [0,74; 1,20]	0,94 [0,72; 1,23]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6415
≥60 [%]	971	94 (9,7)	973	135 (13,9)	1,43 [1,12; 1,84]	1,50 [1,14; 1,99]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0041
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0095	
Nein	1.865	155 (8,3)	1.878	228 (12,1)	1,46 [1,20; 1,77]	1,52 [1,23; 1,89]	0,04 [0,02; 0,06]	0,0001
Ja	1.124	131 (11,7)	1.118	128 (11,4)	0,98 [0,78; 1,24]	0,98 [0,76; 1,27]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,8789

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
Hypotonie (BIcMQ) (UE)								
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0344	
Nein	1.426	86 (6,0)	1.417	129 (9,1)	1,51 [1,16; 1,96]	1,56 [1,18; 2,07]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0019
Ja	1.558	170 (10,9)	1.575	182 (11,6)	1,06 [0,87; 1,29]	1,07 [0,85; 1,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5681
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[f]=0,0276	
<50 [%]	988	66 (6,7)	995	92 (9,2)	1,38 [1,02; 1,88]	1,42 [1,02; 1,98]	0,03 [0,00; 0,05]	0,0349
50 bis <60 [%]	1.030	113 (11,0)	1.028	104 (10,1)	0,92 [0,72; 1,19]	0,91 [0,69; 1,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5282
≥60 [%]	971	78 (8,0)	973	115 (11,8)	1,47 [1,12; 1,93]	1,53 [1,13; 2,08]	0,04 [0,01; 0,06]	0,0053
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0186	
Nein	1.865	139 (7,5)	1.878	198 (10,5)	1,41 [1,15; 1,74]	1,46 [1,17; 1,84]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0010
Ja	1.124	118 (10,5)	1.118	113 (10,1)	0,96 [0,75; 1,23]	0,96 [0,73; 1,26]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7608
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE)								
eGFR Wert [CKD-EPI]$_{cr}$ zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0402	
≥60 [ml/min/1,73m²]	1.505	71 (4,7)	1.493	68 (4,6)	0,97 [0,70; 1,34]	0,96 [0,69; 1,35]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,8319
<60 [ml/min/1,73m²]	1.482	85 (5,7)	1.503	129 (8,6)	1,50 [1,15; 1,95]	1,54 [1,16; 2,05]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0026
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0330	
Nein	1.426	48 (3,4)	1.417	81 (5,7)	1,70 [1,20; 2,41]	1,74 [1,21; 2,51]	0,02 [0,01; 0,04]	0,0026
Ja	1.558	108 (6,9)	1.575	116 (7,4)	1,06 [0,83; 1,37]	1,07 [0,81; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6380
Andere spezifische UE								
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE)								
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0480	
Nein	586	10 (1,7)	568	26 (4,6)	2,68 [1,31; 5,51]	2,76 [1,32; 5,78]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0050
Ja	2.403	44 (1,8)	2.428	52 (2,1)	1,17 [0,79; 1,74]	1,17 [0,78; 1,76]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4392

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: Asymptotische KI nach Wald.

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	

d: Berechnet mittels χ^2-Test.
e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2. Cochran´s−Q Test auf Homogenität des RR (Interaktion: Behandlung*Subgruppe).

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BIcMQ: BI-customised MedDRA query; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.2.2.4.3 UE nach SOC und PT

Die UE nach SOC und PT wurden nach UE jeglichen Schweregrads, SUE und *schwere* UE analysiert. Im folgenden Abschnitt werden ausschließlich diejenigen Endpunkte dargestellt, für welche bereits in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorlag (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3). Anhang 4-G enthält alle Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT.

In Tabelle 4-82 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte UE nach SOC bzw. PT der Studie EMPEROR-Preserved dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen für Endpunkte zu UE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
SOC Herzerkrankungen (UE)																	
0,2825	0,3654	0,9048	0,7802	0,8927	0,1119	0,2567	0,7236	0,7432	0,7367	0,6190	0,6413	0,0900	**0,0459**	0,8479	0,7802	0,1383	**0,0101**
PT Herzinsuffizienz (UE)																	
0,4714	0,2407	0,6526	0,5969	0,0863	0,5052	0,7903	0,2765	0,8705	0,2290	0,4529	0,1581	0,4120	0,2988	0,2508	0,0692	0,8530	**0,0263**
SOC Herzerkrankungen (SUE)																	
0,2553	0,0859	0,9419	0,4168	0,6225	0,0552	0,1359	0,5865	0,8790	0,1264	0,8125	0,4234	0,1961	**0,0495**	0,9903	0,1403	0,5952	**0,0234**
PT Herzinsuffizienz (SUE)																	
0,4986	0,2300	0,6451	0,5777	0,0816	0,4820	0,7705	0,2959	0,8337	0,2184	0,4773	0,1726	0,4281	0,2869	0,2303	0,0597	0,8260	**0,0249**

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)																	
0,6219	0,2573	0,2968	0,8794	0,8037	0,5260	0,7994	0,8417	0,2700	0,8996	0,4013	0,4496	0,8958	0,7339	0,5975	0,7457	**0,0134**	0,4978
PT Diabetes mellitus (UE)																	
0,8726	**0,0483**	0,9343	0,1476	0,3914	0,7007	0,5002	0,7534	0,1614	0,8953	0,3155	0,8902	0,0780	0,1890	0,1559	0,2976	0,6721	0,4400
PT Hyperurikämie (UE)																	
0,8957	**0,0219**	0,5886	**0,0439**	0,5847	**0,0003**	**0,0010**	0,5234	0,1154	0,9158	0,7560	0,3849	0,3006	0,4132	0,9411	0,0877	0,9235	0,1354
PT Gicht (UE)																	
0,0174	0,2276	0,3936	0,2294	0,4636	0,7108	0,9332	0,4746	0,5647	0,2866	0,9231	0,9710	0,3373	0,6070	0,4449	0,7193	0,7690	0,2786
PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)																	
0,1820	0,1983	0,9572	0,4551	0,9670	0,6545	0,8692	0,6011	0,5237	0,7428	0,3281	0,9918	0,5392	0,0685	0,3798	0,9999	0,6670	0,3383
PT Appetit vermindert (UE)																	
0,7167	0,5421	0,2587	0,2653	0,6361	0,5317	0,1970	0,4157	0,6289	0,7286	0,7395	0,5531	0,6345	0,8842	0,1916	0,2115	0,3872	0,9904
PT Hypomagnesiämie (UE)																	
0,5269	0,4595	0,6449	0,0866	0,9548	0,1844	0,2025	0,9875	0,7488	0,0566	0,6559	0,5421	0,8532	0,8883	0,3558	0,5658	0,6448	0,1105
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)																	
0,8631	0,1387	**0,0243**	0,6304	0,9070	0,9599	0,1410	0,0880	0,9040	0,8169	0,2925	0,0854	0,0924	0,1501	0,3394	0,7147	0,5092	0,3085

Geschlecht	**Alter**	**Region (Stratifizierungsfaktor)**	**OECD-Mitgliedsstaat**	**NYHA-Stadium zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn**	**Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**BMI zu Studienbeginn**	**eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)**	**HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)**	**Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)**	**Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]**	**LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)**	**LVEF zu Studienbeginn**	**NT-proBNP zu Studienbeginn**	**Harnsäurewerte zu Studienbeginn**	**Therapie mit MRA zu Studienbeginn**	**Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)																	
0,2494	0,7082	0,2494	0,3834	0,1634	0,6373	0,8903	0,4438	0,6016	0,7203	0,7124	0,3930	0,6138	0,7935	0,1523	0,3567	0,1336	0,9994
PT Schmerzen in den Extremitäten (UE)																	
0,9124	0,9655	0,2307	0,5837	0,1395	0,3004	0,0949	0,6378	0,2469	0,2715	0,4390	0,3978	0,1803	0,3935	0,7990	0,3892	0,8733	0,3858
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE)																	
0,6182	0,6860	0,0952	0,8642	0,4013	0,4234	0,6611	0,4615	0,2112	0,9359	0,4476	0,4555	0,3259	0,6057	0,4561	0,7468	0,7209	0,9569
SOC Untersuchungen (UE)																	
0,9789	0,8798	0,8776	0,3957	0,5903	0,7155	0,8833	**0,0233**	0,8231	0,5671	0,6785	0,1141	0,1675	0,3220	0,1295	0,8799	0,8571	0,7352
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)																	
0,3852	0,8880	0,3621	0,0903	0,3613	0,3814	0,6654	0,3073	0,9193	0,2462	0,7211	0,2461	0,2871	0,5235	0,4478	0,8531	0,8723	**0,0212**
PT Anämie (UE)																	
0,5796	0,5226	0,4980	0,3866	0,3457	0,1886	0,4256	0,2187	0,9248	0,0932	0,1929	0,0872	0,1585	0,3431	0,9034	0,4306	0,7727	0,0968
PT Eisenmangelanämie (UE)																	
0,0217	0,3262	0,1855	0,7614	0,6756	0,3834	0,6260	0,2691	0,8640	0,1894	0,2986	0,1698	**0,0389**	0,0918	0,8284	0,0536	0,8058	0,1287
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)																	
0,9859	0,5973	0,8976	0,0813	0,0853	0,6941	0,4389	0,3581	0,1834	0,4203	0,9990	0,3781	0,3980	0,3842	0,0863	0,1054	0,1232	**0,0287**

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
SOC Gefäßerkrankungen																	
PT Hypotonie (UE)																	
0,1356	0,1245	0,1162	0,1637	0,1005	0,2904	0,5439	0,6066	**0,0312**	0,7065	0,8063	**0,0442**	0,2665	**0,0282**	0,5203	0,9483	0,0781	0,1375
PT Hypertensive Krise (UE)																	
0,5924	0,3233	0,8915	0,3463	0,9433	0,6041	0,8156	0,0720	0,7693	0,7427	0,1180	0,7115	0,3739	0,6610	0,5056	0,7496	0,6286	0,8845
PT Hypertensive Krise (SUE)																	
0,5924	0,3233	0,8915	0,3463	0,9433	0,6041	0,8156	0,0720	0,7693	0,7427	0,1180	0,7115	0,3739	0,6610	0,5056	0,7496	0,6282	0,8845
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen																	
PT Harnwegsinfektion (UE)																	
0,5757	0,0774	0,4482	**0,0243**	0,5318	0,9911	0,6813	0,2747	0,1351	0,1840	0,2263	0,2852	0,3522	0,5148	0,2337	0,4620	0,7021	0,1957
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)																	
0,3489	**0,0082**	0,9270	0,1227	0,5759	0,2553	0,4225	0,3634	0,4327	0,1576	0,3661	0,5939	0,5866	0,7868	0,2291	0,2825	0,4392	0,2607
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE)																	
0,1470	**0,0046**	0,5057	0,1914	0,0848	0,3779	0,4277	0,6484	0,8380	0,1969	0,4776	0,7550	0,7826	0,4856	0,2838	0,3589	0,7336	0,1792
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)																	
PT Basalzellkarzinom (UE)																	
0,2438	0,1873	0,9550	0,2718	0,4336	0,8784	0,7700	0,8279	0,6582	0,4418	0,2202	0,5863	0,1290	0,1130	0,5029	0,3933	0,8810	0,9561

Geschlecht	Alter	Region (Stratifizierungsfaktor)	OECD-Mitgliedsstaat	NYHA-Stadium zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn	Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	BMI zu Studienbeginn	eGFR-Wert $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m^2) (Stratifizierungsfaktor)	HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten)	Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg)	Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese[a]	LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)	LVEF zu Studienbeginn	NT-proBNP zu Studienbeginn	Harnsäurewerte zu Studienbeginn	Therapie mit MRA zu Studienbeginn	Therapie mit ACE-Hemmern/ ARB/ARNi zu Studienbeginn
PT Basalzellkarzinom (SUE)																	
0,2438	0,1873	0,9550	0,2718	0,4336	0,8784	0,7700	0,8279	0,6582	0,4418	0,2202	0,5863	0,1290	0,1130	0,5029	0,3933	0,8810	0,9561
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen																	
PT Hauteinriss (UE)																	
0,9573	0,8689	0,8428	0,2513	0,6903	0,2173	0,0612	0,2630	0,4044	0,2429	0,3116	0,7610	0,4758	0,7503	0,0833	0,2361	0,8708	0,5266

a: gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA: New York Heart Association; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Für die Endpunkte UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für UE nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT)

EMPEROR-Preserved	**Placebo**		**Empagliflozin**		**Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI][c]**	
UE nach SOC und PT								
SOC Herzerkrankungen (UE)								
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0459	
<50 [%]	988	367 (37,1)	995	295 (29,6)	0,80 [0,70; 0,90]	0,71 [0,59; 0,86]	-0,07 [-0,12; -0,03]	0,0004
50 bis <60 [%]	1.030	384 (37,3)	1.028	323 (31,4)	0,84 [0,75; 0,95]	0,77 [0,64; 0,93]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,0051
≥60 [%]	971	331 (34,1)	973	328 (33,7)	0,99 [0,87; 1,12]	0,98 [0,81; 1,19]	0,00 [-0,05; 0,04]	0,8601
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0101	
Nein	586	221 (37,7)	568	222 (39,1)	1,04 [0,90; 1,20]	1,06 [0,84; 1,34]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6321
Ja	2.403	861 (35,8)	2.428	724 (29,8)	0,83 [0,77; 0,90]	0,76 [0,67; 0,86]	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001
PT Herzinsuffizienz (UE)								
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0263	
Nein	586	119 (20,3)	568	110 (19,4)	0,95 [0,76; 1,20]	0,94 [0,71; 1,26]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6886
Ja	2.403	475 (19,8)	2.428	339 (14,0)	0,71 [0,62; 0,80]	0,66 [0,57; 0,77]	-0,06 [-0,08; -0,04]	<0,0001
SOC Herzerkrankungen (SUE)								
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0495	
<50 [%]	988	298 (30,2)	995	232 (23,3)	0,77 [0,67; 0,90]	0,70 [0,58; 0,86]	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0006
50 bis <60 [%]	1.030	316 (30,7)	1.028	247 (24,0)	0,78 [0,68; 0,90]	0,71 [0,59; 0,87]	-0,07 [-0,10; -0,03]	0,0007
≥60 [%]	971	268 (27,6)	973	261 (26,8)	0,97 [0,84; 1,12]	0,96 [0,79; 1,17]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,7006
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0234	
Nein	586	185 (31,6)	568	179 (31,5)	1,00 [0,84; 1,18]	1,00 [0,78; 1,28]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,9837

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
Ja	2.403	697 (29,0)	2.428	561 (23,1)	0,80 [0,72; 0,88]	0,74 [0,65; 0,84]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001
PT Herzinsuffizienz (SUE)								
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0249	
Nein	586	119 (20,3)	568	110 (19,4)	0,95 [0,76; 1,20]	0,94 [0,71; 1,26]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6886
Ja	2.403	475 (19,8)	2.428	338 (13,9)	0,70 [0,62; 0,80]	0,66 [0,56; 0,76]	-0,06 [-0,08; -0,04]	<0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)								
Therapie mit MRA zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0134	
Nein	1.865	526 (28,2)	1.878	495 (26,4)	0,93 [0,84; 1,04]	0,91 [0,79; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2049
Ja	1.124	411 (36,6)	1.118	312 (27,9)	0,76 [0,68; 0,86]	0,67 [0,56; 0,80]	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001
PT Diabetes mellitus (UE)								
Alter							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0483	
<70 Jahre	1.084	91 (8,4)	1.066	75 (7,0)	0,84 [0,62; 1,12]	0,83 [0,60; 1,14]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2378
≥70 Jahre	1.905	123 (6,5)	1.930	69 (3,6)	0,55 [0,42; 0,74]	0,54 [0,40; 0,73]	-0,03 [-0,04; -0,02]	<0,0001
PT Hyperurikämie (UE)								
Alter							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0219	
<70 Jahre	1.084	90 (8,3)	1.066	72 (6,8)	0,81 [0,60; 1,10]	0,80 [0,58; 1,10]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1738
≥70 Jahre	1.905	118 (6,2)	1.930	59 (3,1)	0,49 [0,36; 0,67]	0,48 [0,35; 0,66]	-0,03 [-0,04; -0,02]	<0,0001
OECD-Mitgliedsstaat							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0439	
Nein	847	98 (11,6)	868	77 (8,9)	0,77 [0,58; 1,02]	0,74 [0,54; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0648
Ja	2.142	110 (5,1)	2.128	54 (2,5)	0,49 [0,36; 0,68]	0,48 [0,35; 0,67]	-0,03 [-0,04; -0,01]	<0,0001
Diabetesstatus zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0003	
Diabetes	1.471	101 (6,9)	1.465	89 (6,1)	0,88 [0,67; 1,17]	0,88 [0,65; 1,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3837
Kein Diabetes	1.518	107 (7,0)	1.531	42 (2,7)	0,39 [0,27; 0,55]	0,37 [0,26; 0,54]	-0,04 [-0,06; -0,03]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
Diabetesstatus zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0010	
Diabetes	1.471	101 (6,9)	1.465	89 (6,1)	0,88 [0,67; 1,17]	0,88 [0,65; 1,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3837
Prädiabetes	979	72 (7,4)	1.001	25 (2,5)	0,34 [0,22; 0,53]	0,32 [0,20; 0,51]	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,0001
Kein Diabetes	539	35 (6,5)	530	17 (3,2)	0,49 [0,28; 0,87]	0,48 [0,26; 0,86]	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,0125
PT Gicht (UE)								
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0174	
männlich	1.653	51 (3,1)	1.658	43 (2,6)	0,84 [0,56; 1,25]	0,84 [0,55; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,3942
weiblich	1.336	38 (2,8)	1.338	13 (1,0)	0,34 [0,18; 0,64]	0,34 [0,18; 0,63]	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,0004
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)								
Region (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0243	
Nordamerika	359	19 (5,3)	359	24 (6,7)	1,26 [0,70; 2,26]	1,28 [0,69; 2,38]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,4316
Lateinamerika	757	36 (4,8)	758	28 (3,7)	0,78 [0,48; 1,26]	0,77 [0,46; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3043
Europa	1.341	34 (2,5)	1.346	16 (1,2)	0,47 [0,26; 0,85]	0,46 [0,25; 0,84]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0098
Asien	343	16 (4,7)	343	4 (1,2)	0,25 [0,08; 0,74]	0,24 [0,08; 0,73]	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,0065
Andere	189	9 (4,8)	190	12 (6,3)	1,33 [0,57; 3,07]	1,35 [0,55; 3,28]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,5085
SOC Untersuchungen (UE)								
BMI zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0233	
<30 [kg/m^2]	1.641	217 (13,2)	1.654	155 (9,4)	0,71 [0,58; 0,86]	0,68 [0,55; 0,84]	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0005
≥30 [kg/m^2]	1.348	140 (10,4)	1.342	139 (10,4)	1,00 [0,80; 1,25]	1,00 [0,78; 1,28]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9809
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)								
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0212	
Nein	586	59 (10,1)	568	61 (10,7)	1,07 [0,76; 1,50]	1,07 [0,74; 1,57]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7088
Ja	2.403	261 (10,9)	2.428	179 (7,4)	0,68 [0,57; 0,81]	0,65 [0,54; 0,80]	-0,03 [-0,05; -0,02]	<0,0001

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
PT Eisenmangelanämie (UE)								
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0217	
männlich	1.653	29 (1,8)	1.658	9 (0,5)	0,31 [0,15; 0,65]	0,31 [0,14; 0,65]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0011
weiblich	1.336	17 (1,3)	1.338	17 (1,3)	1,00 [0,51; 1,95]	1,00 [0,51; 1,96]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9965
LVEF zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0389	
<50 [%]	988	16 (1,6)	995	3 (0,3)	0,19 [0,05; 0,64]	0,18 [0,05; 0,63]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0026
≥50 [%]	2.001	30 (1,5)	2.001	23 (1,1)	0,77 [0,45; 1,32]	0,76 [0,44; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3331
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)								
Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNi zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0287	
Nein	586	13 (2,2)	568	14 (2,5)	1,11 [0,53; 2,34]	1,11 [0,52; 2,39]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7819
Ja	2.403	47 (2,0)	2.428	19 (0,8)	0,40 [0,24; 0,68]	0,40 [0,23; 0,68]	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0004
SOC Gefäßerkrankungen								
PT Hypotonie (UE)								
eGFR Wert [CKD-EPI]$_{cr}$ zu Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0312	
≥60 [ml/min/1,73m²]	1.505	88 (5,8)	1.493	84 (5,6)	0,96 [0,72; 1,29]	0,96 [0,71; 1,31]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7948
<60 [ml/min/1,73m²]	1.482	100 (6,7)	1.503	148 (9,8)	1,46 [1,14; 1,86]	1,51 [1,16; 1,97]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0022
Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0442	
Nein	1.426	60 (4,2)	1.417	95 (6,7)	1,59 [1,16; 2,18]	1,64 [1,17; 2,28]	0,02 [0,01; 0,04]	0,0034
Ja	1.558	127 (8,2)	1.575	137 (8,7)	1,07 [0,85; 1,34]	1,07 [0,83; 1,38]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,5816
LVEF zu Studienbeginn							p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0282	
<50 [%]	988	46 (4,7)	995	68 (6,8)	1,47 [1,02; 2,11]	1,50 [1,02; 2,21]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0372
50 bis <60 [%]	1.030	90 (8,7)	1.028	82 (8,0)	0,91 [0,69; 1,22]	0,91 [0,66; 1,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,5327
≥60 [%]	971	52 (5,4)	973	82 (8,4)	1,57 [1,12; 2,20]	1,63 [1,14; 2,33]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0075

EMPEROR-Preserved	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI][c]	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
PT Harnwegsinfektion (UE)								
OECD-Mitgliedsstaat								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0243
Nein	847	48 (5,7)	868	88 (10,1)	1,79 [1,27; 2,51]	1,88 [1,30; 2,71]	0,04 [0,02; 0,07]	0,0006
Ja	2.142	133 (6,2)	2.128	148 (7,0)	1,12 [0,89; 1,40]	1,13 [0,89; 1,44]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3258
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0082
<70 Jahre	1.084	42 (3,9)	1.066	48 (4,5)	1,16 [0,77; 1,74]	1,17 [0,77; 1,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4670
≥70 Jahre	1.905	109 (5,7)	1.930	65 (3,4)	0,59 [0,44; 0,79]	0,57 [0,42; 0,79]	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0005
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE)								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,0046
<70 Jahre	1.084	24 (2,2)	1.066	27 (2,5)	1,14 [0,66; 1,97]	1,15 [0,66; 2,00]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6272
≥70 Jahre	1.905	72 (3,8)	1.930	31 (1,6)	0,42 [0,28; 0,64]	0,42 [0,27; 0,64]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<0,0001

a: Anzahl Patienten in der Subgruppe.
b: Anzahl Patienten in der Subgruppe mit Ereignis.
c: Asymptotische KI nach Wald.
d: Berechnet mittels χ^2-Test.
e: Details zur Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2. Cochran´s−Q Test auf Homogenität des RR (Interaktion: Behandlung*Subgruppe)

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNi: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: Body-Mass-Index; $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; NYHA: New York Heart Association OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

4.3.1.3.3 Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen nach den oben angeführten Merkmalen werden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-69). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von α=5% von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die vorliegend einen Interaktionstests mit p<0,05 aufwiesen, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Für keines der untersuchten Merkmale zeigte sich ein eindeutiges Muster über die analysierten Endpunkte hinweg.

Für Hospitalisierungs-bezogene Endpunkte (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache) waren unter Anwendung des Trendtests Subgruppeninteraktionen für das Subgruppenmerkmal LVEF (<50% vs. 50 bis <60% vs. ≥60%) zu beobachten. Der Standard-Interaktionstests zeigte die Interaktion nur für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)“. Für das gemäß Stratifizierungsfaktor unterteilte Subgruppenmerkmal (LVEF <50% vs. ≥50%) waren für die jeweiligen Endpunkte keine Subgruppeninteraktionen zu beobachten.

Vor dem Hintergrund der diesbezüglichen Diskussion im Beurteilungsbericht der EMA [120] wird die in der 3-Kategorien-Einteilung der LVEF im Trendtest festgestellte Subgruppeninteraktion dennoch als diskussionsrelevant erachtet und im Folgenden im Detail betrachtet.

Zunächst ist zu berücksichtigen, dass zwischen den betroffenen Endpunkten inhaltliche Überschneidungen bestehen bzw. es sich um unterschiedliche Operationalisierungen desselben Endpunkts handelt. Entsprechend liegen keine endpunktübergreifenden Subgruppeninteraktionen vor, die auf eine tatsächliche und systematische Effektmodifikation durch das Merkmal LVEF für das zu bewertende Arzneimittel hinweisen.

Bei der Bewertung der beobachteten Interaktionseffekte ist zudem zu berücksichtigen, dass der angewendete Trendtest sensitiver gegenüber monotonen Trends ist als ein klassischer Interaktionstest, und daher bereits bei einer geringergradigen oder zufälligen Ordnung der Effekte leichter zu einem signifikanten Ergebnis führen kann (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3.2).

Im Hinblick auf die medizinische Einordnung der beobachteten Effektmodifikation ist zu bedenken, dass das Merkmal LVEF zur Unterteilung von Patientenpopulationen innerhalb der chronischen Herzinsuffizienz mit relevanten Limitationen behaftet ist. Zum einen beschreibt die LVEF nur einen Aspekt der Phänotypisierung und stellt somit eine Vereinfachung dar, die sich – auch vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz zur medikamentösen Therapie – als Einteilung etabliert hat, die jedoch die Komplexität der Erkrankung nicht abbildet [121]. Zum anderen ist die LVEF nur mäßig reproduzierbar und stellt lediglich eine einzelne Größe zur Risikobestimmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Entsprechend können innerhalb kurzer Zeit durchgeführte Messungen der Ejektionsfraktion eine intraindividuellen Variabilität von 5 bis 7 Prozent aufweisen [122]. Darüber hinaus ist die LVEF durch Therapien und

Komorbiditäten beeinflussbar und kann sich im Krankheitsverlauf ändern [121]. Gesundheitszustand, Lebensqualität und Funktionalität korrelieren nur unzureichend mit der Ejektionsfraktion [123].

Um die beobachtete Effektmodifikation genauer zu untersuchen, wurden im Rahmen der Diskussion mit der Zulassungsbehörde zusätzliche Subgruppenanalysen für Herzinsuffizienz-bezogene Endpunkte (primärer Endpunkt, „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz", „Kardiovaskulärer Tod") durchgeführt, die eine detailliertere Unterteilung der LVEF anhand 5%-Cut-offs in 7 Kategorien vornehmen [120]. Von diesen Endpunkten ist der von der Interaktion betroffene Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz" im Kontext des Dossiers relevant und wird im Detail betrachtet:

In der 7-Kategorien-Auswertung ist kein Trend über die einzelnen LVEF-Strata hinweg zu beobachten. Bei Patienten mit hoher LVEF (≥70%) zeigen sich deutlich positive Effekte (siehe Abbildung 26). Betrachtet man das abweichende Ergebnis in der Subgruppenkategorie LVEF 65% bis <70% genauer, so fällt auf, dass sich die Inzidenzrate im Empagliflozin-Arm wie auch im Placebo-Arm jeweils inkonsistent zu den übrigen Strata verhält.

Abbildung 26: LVEF 7-Kategorien-Auswertung für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz" (operationalisiert als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF*) [120]

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale handelt. Dies entspricht auch der Beurteilung der EMA, die von einem möglichen Zufallsergebnis ausgeht und ableitet, dass die Ergebnisse eine geringere Wirksamkeit bei Patienten mit hoher LVEF nicht unterstützen [120]. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte daher basierend auf der gesamten Studienpopulation erfolgen.

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens zur inhaltlichen Bewertung identifizierter Interaktionen (p-Wert des Interaktionstests <0,05 und Interpretation hinsichtlich medizinischer Plausibilität sowie Gesamtkontext der Ergebnisse über alle untersuchten Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg) ist in der Gesamtbetrachtung durch keine der untersuchten Subgruppen von einer fazitrelevanten Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-84: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
EMPEROR-Preserved	Studienbericht: [44] Protokoll: [93] Statistischer Analyseplan: [94]
	Studienregistereinträge: [101–103]
	Studienpublikationen[a]: [101, 103–113]
	Zusatzanalysen und -untersuchungen zum Dossier: [114]
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: 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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Bei der EMPEROR-Preserved Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Dauer ereignisgesteuert war. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib [40].

Studienqualität

Mit der EMPEROR-Preserved Studie liegt eine sehr große multizentrische Studie vor, die einen direkten Vergleich zwischen Empagliflozin (10 mg gemäß Fachinformation) und der vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegten zVT ermöglicht (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1). In die Studie wurden Patienten mit einer symptomatischen (NYHA Schweregrad II-IV), chronischen Herzinsuffizienz mit einer LVEF >40% eingeschlossen. Somit entspricht die eingeschlossene Studienpopulation vollständig dem zugelassenen bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der HFpEF. Die Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT wurden anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial der EMPEROR-Preserved Studie wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Die Ergebnissicherheit der Studie EMPEROR-Preserved ist mit insgesamt 5.988 eingeschlossenen Patienten, die aus 23 Ländern in 622 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,15 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit knapp 6.000 eingeschlossenen Patienten ist die EMPEROR-Preserved Studie die bislang größte abgeschlossene RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet der HFpEF.

Validität der Endpunkte

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee [CEC]) bewertete alle Ereignisse mit tödlichem Ausgang, mutmaßliche Ereignisse einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Ketoazidose sowie bestimmte leberbezogene Ereignisse, die in der EMPEROR-Preserved Studie erfasst wurden.

Die durchgeführten Analysen basierend auf der EMPEROR-Preserved Studie beruhen auf dem ITT-Prinzip. Den Analysen zur Wirksamkeit liegt – falls nicht anders angegeben – das „Randomised Set“ zugrunde, was alle randomisierten Patienten umfasst, unabhängig davon, ob mindestens eine dokumentierte Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. Analysen zu UE basieren auf dem „Treated Set“. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer,

die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.

Die bereits in Abschnitt 4.2.5.4 erläuterten Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen der EMPEROR-Preserved Studie für den primären Endpunkt, einen der Haupt-sekundären Endpunkte (erste und wiederholte HHF) und für den CSS des KCCQ präspezifiziert waren, belegen die Robustheit der Studienergebnisse.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Insgesamt adressiert die EMPEROR-Preserved Studie in vollem Umfang die vorliegend relevante Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1).

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPEROR-Preserved Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind grundsätzlich geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der HFpEF abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPEROR-Preserved Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind grundsätzlich geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der HFpEF abzuleiten.

Die Ergebnissicherheit der Studie EMPEROR-Preserved ist mit insgesamt 5.988 eingeschlossenen Patienten, die aus 23 Ländern in 622 Studienzentren rekrutiert und im Median 2,15 Jahre beobachtet wurden, als sehr hoch zu bewerten. Mit knapp 6.000 eingeschlossenen Patienten ist die EMPEROR-Preserved Studie die bislang größte abgeschlossene RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zVT konsistent über verschiedene Endpunktdimensionen hinweg, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens getroffen werden können.

Aus der hohen Aussagekraft und Ergebnissicherheit resultiert für Empagliflozin gesamthaft ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen beschrieben.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der EMPEROR-Preserved Studie wurde erstmalig in einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie ein klarer therapeutischer Nutzen für die Behandlung von Patienten mit HFpEF nachgewiesen.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um das erste Nutzenbewertungsverfahren, das im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion durchgeführt wird. Auch aufgrund dieser Tatsache handelt es sich bei den Verbesserungen, die durch die Behandlung mit Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht werden, um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

Mortalität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurden als Endpunkte zur Untersuchung der Mortalität die Gesamtmortalität als *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* sowie die kardiovaskuläre Morbidität als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod* untersucht. Die EMPEROR-Preserved Studie war nicht für einen Nachweis eines statistisch signifikanten Mortalitätsunterschied ausgelegt.

Für die Endpunkte „Gesamtmortalität" und „Kardiovaskulärer Tod" ist in der Studie EMPEROR-Preserved eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin als im Vergleichsarm (14,1% vs. 14,3% bzw. 7,3% vs. 8,2%) zu beobachten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Diese Endpunkte waren hinsichtlich ihrer Teststärke nicht für den Nachweis eines Behandlungseffekts ausgelegt. Vor dem Hintergrund, dass Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz mit einer hohen Sterblichkeit verbunden sind (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1), bildet sich der Nutzen von Empagliflozin in der Dimension Mortalität durch den statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich im Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkte ab. Das Risiko, einen kardiovaskulären Tod oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu erleiden, wird unter Behandlung mit Empagliflozin um 21% reduziert (siehe 4.3.1.3.1.2.1).

Für die Dimension *Mortalität* zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin, der konsistent mit dem numerischen Vorteil der unmittelbaren Mortalitätsendpunkte ist. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamtmortalität	**nicht quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
HR[a]: 1,00 [0,87; 1,15]; p=0,9893	
Kardiovaskulärer Tod	
HR[a]: 0,91 [0,76; 1,09]; p=0,2951	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	
Ergebnisse siehe unter Morbidität	

a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

In der Endpunktkategorie **Mortalität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen neben der Herzinsuffizienz meist mehrere Grund- und Begleiterkrankungen gleichzeitig vor, die teilweise in Wechselbeziehung mit der Herzinsuffizienz stehen und die Herzinsuffizienz verschlechtern können, aber auch unabhängig von der Herzinsuffizienz zu einer erhöhten Morbidität bei den Patienten führen. Daher ist es sinnvoll, sowohl die Anwendungsgebiets-spezifische Morbidität als auch die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität gesondert zu betrachten und zu bewerten.

Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität insbesondere über den primären Studienendpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ sowie den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz“ erfasst. HHF wurden in der Studie EMPEROR-Preserved als Wirksamkeitsendpunkt spezifisch erhoben und von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Darüber hinaus wird zur Betrachtung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität der Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ berichtet. Eine Intensivierung der Diuretika-Therapie kann gegebenenfalls eine Hospitalisierung abwenden. Zudem bildet die Notwendigkeit einer Intensivierung der Diuretika-Therapie eine patientenrelevante symptomatische Verschlechterung ab [14]. Die patientenberichtete Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität wurde in der Studie EMPEROR-Preserved im Rahmen des KCCQ erfasst.

In den Auswertungen zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zeigen sich konsistent für alle untersuchten Endpunkte und Operationalisierungen statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo.

Hospitalisierungs-Endpunkte

Für den Mortalitäts-assoziierten kombinierten primären Endpunkt der EMPEROR-Preserved Studie „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird unter Empagliflozin eine Risikoreduktion von 21% gegenüber Placebo erreicht (HR [95%-KI]: 0,79 [0,69; 0,90]).

Ähnliche Effekte sind für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für alle untersuchten Operationalisierungen zu beobachten:
Für die *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF* wird eine Risikoreduktion von 29% unter Empagliflozin erreicht (HR [95%-KI]: 0,71 [0,60; 0,83]). Auch für die weiteren Operationalisierungen Auftreten von adjudizierter HHF (erste und wiederholte) sowie für akut lebensbedrohliche Ereignisse, erfasst als *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter HHF mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)*, wird im Empagliflozin-Arm eine deutliche Risikoreduktion von 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,61; 0,88]) bzw. von 29% (HR [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,97]) gegenüber dem Placebo-Arm erzielt (siehe Tabelle 4-31).

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zu den Hospitalisierungs-Endpunkten konsistente deutliche Vorteile zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz für alle präspezifizierten Endpunkte und Operationalisierungen, sowie für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt. Darüber hinaus ist auch für die zusätzliche Betrachtung der akut lebensbedrohlichen HHF-Ereignisse, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machten, ein signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beobachten.

Ereignissen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, liegt eine schwere Verschlechterung der Krankheitssituation zugrunde. Sie werden gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG als schwerwiegende Ereignisse eingestuft.

Die in der EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der Herzinsuffizienz-bezogenen Hospitalisierungs-Endpunkte bedeuten somit eine Verringerung *schwerwiegender* Symptome bzw. Folgekomplikationen im Sinne der AM-NutzenV, die aufgrund der Größe der Effekte als bisher nicht erreichte *deutliche* Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu bewerten sind.

Weitere Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität

Zur Betrachtung der symptomatischen Verschlechterung wird weiterhin der Endpunkt „Intensivierung der Diuretika-Therapie“ berichtet. Hier zeigen sich für beide untersuchten Operationalisierungen signifikante Risikoreduktionen unter Empagliflozin von 24% (HR [95%-KI]: 0,76 [0,67; 0,86]) (Zeit bis zum ersten Ereignis) bzw. 27% (HR [95%-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]) (erste und wiederholte Ergebnisse).

Herzinsuffizienz-bedingte Symptome wurden darüber hinaus als patientenberichtete Endpunkte über den KCCQ-CSS und KCCQ-TSS erhoben. Die Auswertungen belegen konsistente Vorteile für Empagliflozin:
Die zur MCID von 5 Punkten durchgeführten Analysen zeigen für den KCCQ-CSS und den KCCQ-TSS jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin für beide Operationalisierungen („Verbesserung“ und „Verschlechterung“) und beide Erhebungszeitpunkte (präspezifizierter Zeitpunkt zu Woche 52 sowie „Last Value“). In den zum Responsekriterium von 15 Punkten durchgeführten Auswertungen lassen sich für die Operationalisierung „Verschlechterung“ ebenfalls durchgängig signifikant positive Effekte

beobachten. Für die „Verbesserung“ erreicht der KCCQ-CSS nur zur Erhebung „Last Value“ statistische Signifikanz; der KCCQ-TSS zeigt unter Anwendung der Ceiling-Korrektur zu beiden Erhebungszeitpunkten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zu den symptombezogenen Endpunkten konsistente deutliche Vorteile zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin. Konkret zeigt sich dies in der Verringerung der symptomatischen Verschlechterung, die eine Intensivierung der Diuretika-Therapie erforderlich macht oder die von den Patienten im KCCQ (CSS/TSS) berichtet wird, sowie in dem höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung ihrer Symptome erreichen konnten (KCCQ-CSS, KCCQ-TSS).

Eine symptomatische Verschlechterung, die eine Intensivierung der Diuretika-Therapie erforderlich macht, ist für den Patienten deutlich spürbar. Eine Änderung der Symptomatik, die mit validierten krankheitsspezifischen Instrumenten erhobenen wird und mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, ist für den Patienten per definitionem ebenfalls deutlich spürbar.

Die in der EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der Herzinsuffizienz-spezifischen Symptome bedeuten somit insgesamt eine für den Patienten *spürbare* Linderung der Erkrankung im Sinne der AM-NutzenV, die aufgrund der Größe der Effekte als bisher nicht erreichte *deutliche* Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu bewerten ist.

Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität	
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
HR[a]: 0,79 [0,69; 0,90]; p=0,0003	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz HR[a]: 0,71 [0,60; 0,83]; p<0,0001 *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)* HR[a]: 0,73 [0,61; 0,88]; p=0,0009 *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)* HR[a]: 0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0321	

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Weitere Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität	
Intensivierung der Diuretika-Therapie *Intensivierung der Diuretika-Therapie* HR[a]: 0,76 [0,67; 0,86]; p<0,0001 *Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)* HR[a]: 0,73 [0,65; 0,82]; p<0,0001	
KCCQ-CSS, KCCQ-TSS Ergebnisse siehe unter *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*	

a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.

HR: Hazard Ratio; CCU: Coronary Care Unit; CSS: Clinical Summary Score; ICU: Intensivstation; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; TSS: Total Symptom Score

In der Endpunktkategorie **Morbidität** ergibt sich für die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen (Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz/kardiovaskulärer Tod, akut lebensbedrohliche HHF-Ereignisse mit intensivmedizinischer Behandlung) und einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (symptomatische Verschlechterung, die eine Diuretika-Intensivierung notwendig macht; KCCQ-CSS/-TSS) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität über den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ sowie über Endpunkte zur kardiovaskulären, metabolischen und renalen Morbidität präspezifiziert erfasst.

Gesamthospitalisierungen

In der Studie EMPEROR-Preserved zeigt sich in den Endpunkt-Auswertungen zu „Gesamthospitalisierungen“ für die Operationalisierungen *Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache* sowie *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils HR [95%-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]).

Für die *Hospitalisierung jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse* ist ein konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Empagliflozin zu beobachten.

Kardiovaskuläre Morbidität

In den Analysen der Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Empagliflozin gegenüber Placebo. Das Risiko für das Auftreten eines Endpunktereignisses war im Empagliflozin-Arm um 15% geringer als im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,85 [0,77; 0,94]).

Für die weiteren zur kardiovaskulären Morbidität untersuchten Endpunkte „MACE-3“ „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“, „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Transitorisch ischämische Attacke“ und „Vorhofflimmern“ ist jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu beobachten.

Metabolische Morbidität

Im Hinblick auf die metabolische Morbidität ist für den Endpunkt „Entwicklung eines Diabetes mellitus“ ein numerischer Vorteil für Empagliflozin gegenüber Placebo zu beobachten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Renale Morbidität

In den Analysen zu renaler Morbidität zeigt sich unter Empagliflozin ein um 27% statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten einer Akuten Nierenschädigung (basierend auf MedDRA PT) (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]). In der EMPEROR-Preserved Studie handelt es sich bei allen Ereignissen, die als „Akute Nierenschädigung“ berichtet wurden um *schwerwiegende* Ereignisse. Das Ergebnis ist konsistent mit der statistisch signifikanten Risikoreduktion für das Auftreten schwerwiegender Ereignisse von akutem Nierenversagen (narrow SMQ) um 24%. Für den kombinierten renalen Endpunkt ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Neigung der eGFR“ wird unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter geringerer Nierenfunktionsverlust mit einem Unterschied von 1,36 ml/min/1,73 m² pro Jahr gegenüber Placebo erreicht.

Zusatznutzen für begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zu den zur begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität untersuchten Endpunkten ebenfalls deutliche Vorteile zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion von Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache sowie in der Verlangsamung des Nierenfunktionsverlusts und der deutlichen Vermeidung *schwerwiegender* renaler Ereignisse.

Hospitalisierungen sind gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG als schwerwiegende Ereignisse eingestuft. Ebenso leitet sich die Einstufung der Schwerwiegendheit von als unerwünschte Ereignisse berichteten Ereignissen aus § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG ab.

Die in der EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der Gesamthospitalisierungen, der kardiovaskulären Hospitalisierungen und der renalen Morbidität bedeuten somit eine Verringerung *schwerwiegender* Symptome bzw. Folgekomplikationen im Sinne der AM-NutzenV, die aufgrund der Größe der Effekte als bisher nicht erreichte *deutliche* Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu bewerten sind.

Tabelle 4-98: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität	
Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität	
Gesamthospitalisierungen	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
Hospitalisierung jeglicher Ursache HR[a]: 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0322 *Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)* HR[a]: 0,93 [0,85; 1,01]; p=0,1012 *Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* HR[a]: 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0253	
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität	
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache	
HR[a]: 0,85 [0,77; 0,94]; p=0,0020	
MACE-3	
HR[a]: 0,97 [0,83; 1,13]; p=0,7073	
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	
HR[a]: 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3230	
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	
HR[a]: 1,10 [0,82; 1,47]; p=0,5393	
Transitorische ischämische Attacke	
HR[a]: 0,74 [0,41; 1,32]; p=0,3050	
Vorhofflimmern	
HR[a]: 1,00 [0,77; 1,29]; p=0,9790	

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Entwicklung eines Diabetes mellitus	
HR[a]: 0,84 [0,65; 1,07]; p=0,1539	
Renale Morbidität	
Kombinierter renaler Endpunkt	
HR[a]: 0,95 [0,73; 1,24]; p=0,7243	
Akute Nierenschädigung	
HR[a]: 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0193	
Neigung der eGFR	
Differenz: 1,36 ml/min/1,73 m^2 pro Jahr [1,06; 1,66]; p<0,0001	

a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter;

In der Endpunktkategorie **Morbidität** ergibt sich für die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ebenfalls ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen (Gesamthospitalisierungen, Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache, Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

In der EMPEROR-Preserved Studie wurden die Effekte von Empagliflozin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand als patientenberichtete Erhebungen („Patient reported outcomes“) erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen und im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen KCCQ erhoben. Zur Erhebung des Gesundheitszustands wurde der EQ-5D als etabliertes Instrument eingesetzt.

Der KCCQ-OSS beinhaltet die Domänen der körperlichen Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität und betrachtet damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten umfassend. Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der EQ-VAS stellt einen in Nutzenbewertungsverfahren etablierten und validen patientenrelevanten Endpunkt dar. Zur

Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Nutzendimension „Lebensqualität“ werden Responderanalysen zum KCCQ-OSS sowie zur EQ-VAS herangezogen.

KCCQ

Die zum etablierten Responsekriterium von 5 Punkten durchgeführten Analysen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin sowohl für „Verbesserung“ als auch für „Verschlechterung“ konsistent über beide Erhebungszeitpunkte (präspezifizierter Zeitpunkt zu Woche 52 sowie basierend auf dem letzten Wert innerhalb der geplanten Behandlungsperiode „Last Value“).

Für die zusätzlich zum Responsekriterium von 15 Punkten durchgeführten Auswertungen können für die Operationalisierung „Verschlechterung“ ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für KCCQ-OSS zu beiden Erhebungszeitpunkten nachgewiesen werden. Die Operationalisierung „Verbesserung“ zeigt in der Standardanalyse (ohne Ceiling-Korrektur) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, unter Anwendung der Ceiling-Korrektur wird jedoch statistische Signifikanz erreicht und der Behandlungsvorteil von Empagliflozin sichtbar.

Insgesamt zeigen die durchgeführten Analysen zum KCCQ sehr konsistente statistisch signifikante deutliche Vorteile von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm, sowohl für die Reduktion des Risikos einer relevanten Verschlechterung, als auch für eine relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.

EQ–VAS

Der vom Patienten eingeschätzte Gesundheitszustand mittels EQ-VAS wurde mittels Responderanalysen ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Behandlung einen Einfluss auf Verbesserung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) oder Verschlechterung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) des EQ-VAS-Scores von Behandlungsbeginn bis zum präspezifizierten Zeitpunkt nach 52 Wochen sowie zum letzten verfügbaren Wert hatte. Zusätzlich wurde die Verbesserung (um ≥15 Punkte) mit Ceiling-Korrektur untersucht.

Für die Verschlechterung um ≥7 Punkte und ≥10 Punkte zeigen sich jeweils statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Empagliflozin gegenüber Placebo. Für die Verschlechterung um ≥15 Punkte wird zu Woche 52 eine vergleichbare Risikoreduktion, jedoch keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Für die Verbesserung (um ≥7 Punkte, ≥10 Punkte oder ≥15 Punkte) zeigen sich durchgängig konsistente numerische Vorteile, für die jedoch jeweils keine statistische Signifikanz beobachtet werden kann.

Zusatznutzen für gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zum KCCQ-OSS und EQ-VAS konsistente deutliche Vorteile zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin. Konkret zeigt sich dies in der Vermeidung der Verschlechterung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und des

allgemeinen Gesundheitszustands sowie in einem höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erreichen konnten.

Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des allgemeinen Gesundheitszustands, die mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, ist für den Patienten spürbar. Dabei stellt das Responsekriterium von 15 Punkten im Vergleich zu der validierten etablierten MCID von 5 Punkten für den KCCQ einen deutlich höheren Schwellenwert für eine relevante Veränderung dar.

Die in der Studie EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogene Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands bedeuten somit eine für den Patienten *spürbare* Linderung der Erkrankung im Sinne der AM-NutzenV, die aufgrund der Größe der Effekte als bisher nicht erreichte *deutliche* Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu bewerten ist.

Tabelle 4-99: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
Lebensqualität (KCCQ)	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
KCCQ-OSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID)	
Verschlechterung zu Woche 52 RR[a]: 0,81 [0,74; 0,88]; p<0,0001	
Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b] RR[a]: 0,84 [0,78; 0,92]; p<0,0001	
Verbesserung zu Woche 52 RR[a]: 1,07 [1,02; 1,13]; p=0,0121	
Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b] RR[a]: 1,12 [1,06; 1,19]; p<0,0001	
Veränderung um mindestens 15 Punkte	
Verschlechterung zu Woche 52 RR[a]: 0,75 [0,65; 0,87]; p=0,0002	
Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b] RR[a]: 0,87 [0,77; 1,00]; p=0,0455	
Verbesserung zu Woche 52 RR[a]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2962	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[b] RR[a]: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0016 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[c] RR[a]: 1,07 [0,98; 1,17]; p=0,1353 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[c] *(mit Ceiling-Korrektur)*[d] RR[a]: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0018	
KCCQ-CSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID) *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,86 [0,79; 0,94]; p=0,0005 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0004 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0072 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0085 ***Veränderung um mindestens 15 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,80 [0,69; 0,92]; p=0,0015 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 0,78 [0,68; 0,88]; p=0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,03 [0,94; 1,12]; p=0,5808 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)*[c] RR[a]: 1,05 [0,99; 1,11]; p=0,1176 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 1,11 [1,01; 1,22]; p=0,0269 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[b] *(mit Ceiling-Korrektur)*[c] RR[a]: 1,11 [1,04; 1,17]; p=0,0005	
KCCQ-TSS	
Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID) *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,82 [0,75; 0,89]; p<0,0001 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,10 [1,04; 1,16]; p=0,0008 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende*[b] RR[a]: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0012	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Veränderung um mindestens 15 Punkte *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,0001 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,08 [0,99; 1,18]; p=0,0655 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[c]* RR[a]: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0002 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 1,08 [1,00; 1,17]; p=0,0617 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b] (mit Ceiling-Korrektur)[c]* RR[a]: 1,11 [1,06; 1,16]; p<0,0001	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	
Veränderung um mindestens 7 Punkte *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,92 [0,84; 0,99]; p=0,0372 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0126 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,05 [0,98; 1,12]; p=0,1454 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 1,03 [0,96; 1,10]; p=0,4085 ***Veränderung um mindestens 10 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,92 [0,84; 1,00]; p=0,0439 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0152 *Verbesserung zu Woche 52* RR[a]: 1,04 [0,98; 1,12]; p=0,1868 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,5649 ***Veränderung um mindestens 15 Punkte*** *Verschlechterung zu Woche 52* RR[a]: 0,91 [0,81; 1,02]; p=0,0941 *Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 0,94 [0,84; 1,05]; p=0,2956	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Verbesserung zu Woche 52 RR[a]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2699 *Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)[c]* RR[a]: 1,06 [0,99; 1,14]; p=0,1139 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b]* RR[a]: 1,04 [0,95; 1,14]; p=0,3787 *Verbesserung zum geplanten Behandlungsende[b] (mit Ceiling-Korrektur)[c]* RR[a]: 1,04 [0,96; 1,12]; p=0,3091	

a: Für „Verschlechterung" zeigte ein RR<1 einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an, für „Verbesserung" entsprechend ein RR>1. Details zur Auswertungsmethodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).
c: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt „Woche 52" weiterhin >85 Punkte war.

CSS: Clinical Summary Score; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MCID: Minimal klinisch relevante Differenz; OSS: Overall Summary Score; RR: Relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score

In der Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Dimension *Nebenwirkungen* werden Auswertungen zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten und Auswertungen nach SOC und PT vorgelegt.
Es wurden jeweils *unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades* als auch *schwerwiegende UE* (SUE) betrachtet. Daneben wurde in der Studie EMPEROR-Preserved auch die Intensität der UE nach einer einfachen Einteilung beurteilt. Da sich aus den Ergebnissen dieser Intensitätsbewertung keine Zusatzinformation ableiten lässt, welche die Klassifikation der Schwerwiegendheit nach AMG im Kontext der vorliegenden Fragestellung aussagekräftig komplementiert, werden zu UE mit *schwerer* Intensität lediglich die Ergebnisse zu Gesamtraten in Modul 4 dargestellt. Die Ergebnisse für *schwere* UE zu präspezifizierten UE-Konzepten und UE nach SOC und PT werden ausschließlich im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Gesamtraten UE

Die Gesamtraten für UE und für schwere UE waren – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – im Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm etwa gleich groß. Die Punktschätzer und dazugehörigen 95%-KI lassen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo schließen. In beiden Behandlungsarmen brachen eine vergleichbare Anzahl an Patienten die Studie aufgrund von UE ab.

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war im Empagliflozin-Arm statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm. Der statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen[20].

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zu den UE Gesamtraten deutliche Vorteile zugunsten der Behandlung mit Empagliflozin. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion der Gesamtrate *schwerwiegender* unerwünschter Ereignisse auch unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Die Einstufung als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse leitet sich aus § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG ab.

Die in der Studie EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse bedeuten somit eine relevante Vermeidung *schwerwiegender* Nebenwirkungen im Sinne der AM-NutzenV.

Präspezifizierte UE

In der EMPEROR-Preserved Studie wurden eine Reihe von AESI sowie spezifische UE im statistischen Analyseplan präspezifiziert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei der Betrachtung präspezifizierter UE-Konzepte im Rahmen von klinischen Studien liegt der Fokus auf bereits bekannten Nebenwirkungen und potenziellen Nebenwirkungen, deren Auftreten genauer untersucht werden soll.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE und SUE herangezogen.

In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Empagliflozin für das AESI Leberschaden (narrow SMQ) und für *schwerwiegende* Ereignisse des AESI Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (Tabelle 4-67).

[20] Hierfür wurden die folgenden Ereignisse von den ursprünglichen Gesamtraten abgezogen: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), akutes Nierenversagen (schwerwiegend), sowie instabile Angina.

Statistisch signifikante Nachteile für Empagliflozin zeigen sich für Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) und Genitalinfektionen (narrow BIcMQ)[21].

Weitere spezifische UE, die im Empagliflozin-Arm statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auftraten waren Volumenmangel (narrow BIcMQ), Hypotonie (BIcMQ) und Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (Tabelle 4-67). Darüber hinaus traten im Empagliflozin-Arm signifikant mehr Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) auf als Vergleichsarm. Insgesamt waren hiervon jedoch in jedem Behandlungsarm weniger als 3% der Patienten betroffen.

Für alle anderen untersuchten präspezifizierten UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Empagliflozin-Arm und dem Placebo-Arm.

Insgesamt zeigten sich für Empagliflozin keine signifikanten Nachteile für schwerwiegende Ereignisse zu präspezifizierten UE-Konzepten. Die beobachteten Ergebnisse spiegeln das bekannte Nebenwirkungsspektrum von Empagliflozin wider, zeigen darüber hinaus aber auch Vorteile für hepatische und renale Ereignisse.

UE nach SOC und PT

Gemäß der Dossiervorlage wurden UE nach SOC und PT analysiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die statistisch signifikanten Ergebnisse zu UE und SUE herangezogen.

Für die SOC Herzerkrankungen (UE und SUE) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Empagliflozin-Arms. Dies spiegelte sich auch auf PT Ebene für Herzinsuffizienz (UE und SUE) wider.

Weitere Vorteile für Empagliflozin zeigen sich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE und SUE) sowohl übergeordnet als auch für die zugehörigen PT Diabetes mellitus (UE), Hyperurikämie (UE), Gicht (UE), Diabetes mellitus Typ 2 (UE), Appetit vermindert (UE) und Hypomagnesiämie (UE). Konsistent zu diesen positiven Effekten zeigt sich auch eine signifikante Risikoreduktion für die SOC Untersuchungen (UE).

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, SUE) und dem untergeordneten PT Schmerz in einer Extremität (UE) lassen sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin gegenüber Placebo beobachten.

Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), für die insgesamt eine Risikoreduktion sowohl für UE jeglichen Schweregrads als auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten Empagliflozin zu sehen ist, zeigen sich auch für die zugehörigen PT Anämie (UE) und Eisenmangelanämie (UE) signifikante Vorteile für Empagliflozin.

[21] Für Harnwegsinfektionen (HWI) mit Komplikationen (BIcMQ) sowie für Genitalinfektionen mit Komplikationen (BIcMQ) waren jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Ebenso war keine signifikante Erhöhung von Akuter Pyelonephritis (gemäß Prüfarzt), Urosepsis (PT) oder Pyelonephritis (narrow Sub BIcMQ), Sepsis (gemäß Prüfarzt), Sepsis (gemäß Prüfarzt) aufgrund HWI, Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund HWI oder wegen unbekannter Ursache unter Empagliflozin zu beobachten.

Weitere Vorteile für Empagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lassen sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ableiten; dabei zeigt sich für den PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung für jegliche UE ein ebenfalls signifikanter Vorteil.

Darüber hinaus treten unter Empagliflozin bei weniger Patienten hypertensiven Krisen auf – sowohl jeglichen Schweregrads als auch schwerwiegender Ausprägung.

Im Empagliflozin-Arm wird zudem bei einer geringen Anzahl an Patienten das Auftreten von Basalzellkarzinomen (UE/SUE) signifikant seltener berichtet.

Nachteile von Empagliflozin gegenüber Placebo sind auf PT Ebene für die Ereignisse Hypotonie (UE) und Harnwegsinfektionen (UE) zu verzeichnen, sowie für Hauteinrisse (UE), die nur bei einer geringen Anzahl an Patienten auftraten.

Damit zeigt sich für UE nach SOC und PT ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-kardiovaskulärer Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf PT-Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu präspezifizierten UE und UE nach SOC und PT überwiegen die Vorteile der Behandlung mit Empagliflozin deutlich die beobachteten Nachteile. Insbesondere für *schwerwiegende* Ereignisse ergeben sich sowohl für übergeordnete Konzepte (SOC) als auch auf PT-Ebene signifikante Vorteile, denen keine Nachteile gegenüberstehen.

Die in der EMPEROR-Preserved nachgewiesenen Vorteile hinsichtlich der präspezifizierten UE und UE nach SOC und PT bedeuten somit eine relevante Vermeidung *schwerwiegender* Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen im Sinne der AM-NutzenV.

Tabelle 4-100: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – UE

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Beleg
Gesamtrate RR[a]: 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,5232 *Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* RR[a]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9756	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Gesamtrate SUE	
Gesamtrate RR[a]: 0,93 [0,88; 0,98]; p=0,0043 *Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* RR[a]: 0,93 [0,87; 0,99]; p=0,0192	
Gesamtrate schwerer UE	
Gesamtrate RR[a]: 0,92 [0,85; 1,00]; p=0,0523 *Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse* RR[a]: 1,01 [0,90; 1,12]; p=0,8724	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Gesamtrate RR[a]: 1,03 [0,93; 1,15]; p=0,5360	
Präspezifizierte UE und UE nach SOC und PT[f]	
SOC Herzerkrankungen	Vorteil (UE, SUE)
SOC Herzerkrankungen (UE) RR[a]: 0,87 [0,81; 0,94]; p=0,0002 *PT Herzinsuffizienz (UE)* RR[a] : 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001 *SOC Herzerkrankungen (**SUE**)* RR[a]: 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001 *PT Herzinsuffizienz (**SUE**)* RR[a]: 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vorteil (UE, SUE)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE) RR[a]: 0,86 [0,79; 0,93]; p=0,0002 *PT Diabetes mellitus (UE)* RR[a]: 0,67 [0,55; 0,82]; p=0,0001 *PT Hyperurikämie (UE)* RR[a]: 0,63 [0,51; 0,78]; p<0,0001 *PT Gicht (UE)* RR[a]: 0,63 [0,45; 0,87]; p=0,0053 *PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)* RR[a]: 0,60 [0,37; 0,98]; p=0,0386 *PT Appetit vermindert (UE)* RR[a]: 0,55 [0,32; 0,96]; p=0,031	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
PT Hypomagnesiämie (UE) RR[a]: 0,25 [0,12; 0,54]; p=0,0001 *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (**SUE**)* RR[a]: 0,74 [0,56; 0,97]; p=0,0289	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Vorteil (SUE)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE) RR[a]: 0,88 [0,79; 0,97]; p=0,0144 *PT Schmerz in einer Extremität (UE)* RR[a]: 0,60 [0,42; 0,85]; p=0,0034 *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (**SUE**)* RR[a]: 0,70 [0,49; 0,98]; p=0,0393	
SOC Untersuchungen	Vorteil (UE)
SOC Untersuchungen (UE) RR[a]: 0,82 [0,71; 0,95]; p=0,0081	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Vorteil (UE, SUE)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE) RR[a]: 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0003 *PT Anämie (UE)* RR[a]: 0,71 [0,58; 0,89]; p=0,0022 *PT Eisenmangelanämie (UE)* RR[a]: 0,56 [0,35; 0,91]; p=0,0173 *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (**SUE**)* RR[a]: 0,55 [0,36; 0,84]; p=0,0046	
SOC Gefäßerkrankungen	Nachteile (UE) und Vorteil (UE, SUE)
PT Hypotonie (UE) RR[a]: 1,23 [1,02; 1,48]; p=0,0277 *PT Hypertensive Krise (UE)* RR[a]: 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044 *PT Hypertensive Krise (**SUE**)* RR[a]: 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044	
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE)	
RR[a]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0038	
Hypotonie (BIcMQ) (UE)	
RR[a]: 1,21 [1,03; 1,41]; p=0,0187	
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE)	
RR[a]: 1,26 [1,03; 1,54]; p=0,0260	

EMPEROR-Preserved **Endpunkt** Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nachteil (UE)
PT Harnwegsinfektionen (UE) RR[a]: 1,30 [1,08; 1,57]; p=0,0056	
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE)	
RR[a]: 1,22 [1,04; 1,43]; p=0,0160	
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE)	
RR[a]: 3,04 [1,88; 4,90]; p<0,0001	
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (**SUE**)	Vorteil (SUE)
RR[a]: 0,76 [0,61; 0,96]; p=0,0198	
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)	Vorteil (UE)
RR[a]: 0,74 [0,58; 0,94]; p=0,0120	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Vorteil (SUE)
*SOC Erkrankungen Atemwege, Brustraum und Mediastinum (**SUE**)* RR[a]: 0,75 [0,59; 0,95]; p=0,0159	
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE) RR[a]: 0,60 [0,44; 0,83]; p=0,0018	
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ)	Nachteil (UE)
RR[a]: 1,44 [1,02; 2,03]; p=0,0358	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Vorteil (SUE)
PT Basalzellkarzinom (UE) RR[a]: 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308	
*PT Basalzellkarzinom (**SUE**)* RR[a]: 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nachteil (UE)
PT Hauteinriss (UE) RR[a]: 1,87 [1,02; 3,42]; p=0,0390	

a: Ein RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.

BIcMQ: BI-customised MedDRA query; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

In der Endpunktkategorie **Nebenwirkungen** ergibt sich gemäß AM-NutzenV für Empagliflozin ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EMPEROR-Preserved handelt es sich um eine multinationale Studie, bei der 44,9% aller Studienteilnehmer in Europa und 71,4% aller Studienteilnehmer in OECD-Ländern randomisiert wurden (siehe Tabelle 4-12). OECD-Länder verfügen über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem wird seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [39]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher sind alle in der EMPEROR-Preserved Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Fazit

Zusammenfassend weist Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens auf.

Für die Dimension ***Mortalität*** zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der konsistent mit dem numerischen Vorteil der Mortalitätsendpunkte ist. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension *Mortalität* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Nutzendimension ***Morbidität*** spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in der signifikanten Verbesserung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität wie auch der begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität wider.

Durch die Behandlung mit Empagliflozin wird eine deutliche Verringerung der Herzinsuffizienz-bedingten Morbidität konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Schweregrade hinweg und damit eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse mit intensivmedizinischer Behandlung), einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (KCCQ CSS/TSS) und einer Verringerung der symptomatischen Verschlechterung (Diuretika-Intensivierung). Ein verminderter Bedarf an Diuretika schafft zudem eine therapeutische Reserve, die bei später einsetzender Verschlechterung der Erkrankung zum Einsatz kommen kann.

Im Hinblick auf die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität zeigt Empagliflozin signifikante Vorteile hinsichtlich Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulären Hospitalisierungen und der renalen Morbidität (Verlangsamung des Nierenfunktionsverlusts, Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse). Der Erhalt der Nierenfunktion ist eine Voraussetzung, dass essentielle lebenswichtige Arzneimittel wie auch prognoseverbessernde Therapien eingesetzt werden können. Deshalb ist der nephroprotektive Vorteil von Empagliflozin von hohem therapeutischem Stellenwert für die Patienten.

Ereignissen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, liegt eine schwere Verschlechterung der Krankheitssituation zugrunde. Entsprechend werden Hospitalisierungen gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 AMG als schwerwiegende Ereignisse eingestuft. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die eine Diuretika-Intensivierung erfordert, ist für den Patienten spürbar. Ebenso ist eine patientenberichtete Veränderung der Symptome, die mit einem validierten krankheitsspezifischen Instrument erhobenen werden und mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, für den Patienten deutlich spürbar.

Folglich wird auf der Grundlage der Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie unter der Behandlung mit Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen und einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT erreicht. Gemäß AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *Morbidität* als beträchtlich einzustufen.

In der Kategorie ***gesundheitsbezogene Lebensqualität*** folgt der beträchtliche Zusatznutzen von Empagliflozin aus den klinisch relevanten Vorteilen von Empagliflozin gegenüber der zVT basierend auf patientenberichteten Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-VAS). Die Responderanalysen zum KCCQ-OSS belegen durchgängig klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT – unabhängig von der Höhe des untersuchten Responsekriteriums, der Operationalisierung als „Verbesserung“ oder „Verschlechterung“, sowie dem Erhebungszeitpunkt. Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-VAS zeigen konsistente Ergebnisse, die jedoch nicht durchgängig statistische Signifikanz erreichen. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des allgemeinen Gesundheitszustands, die mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, ist für den Patienten spürbar.

Zusammenfassend begründen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie für Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zur zVT. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie ***Nebenwirkungen*** ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der EMPEROR-Preserved Studie ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT. Dies wird insbesondere in der Verringerung der Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse deutlich, für die sich auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt sich in einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie auch in einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und ist gemäß AM-NutzenV in seinem Ausmaß als beträchtlich einzustufen.

Die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent über verschiedene Endpunkte und Endpunktdimensionen hinweg, sodass Aussagen zum Zusatznutzens mit einer sehr hohen Ergebnissicherheit getroffen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 4-101: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Empagliflozin im Vergleich zur zVT

Vorteile	Nachteile
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität • Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung ⇨ Beträchtlicher Zusatznutzen	**Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT** • Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE) • Hypotonie (BIcMQ) (UE) o PT Hypotonie (UE) • Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE) • Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE) o PT Harnwegsinfektionen (UE)

Vorteile	Nachteile
Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität Gesamthospitalisierungen • Gesamthospitalisierungen Kardiovaskulären Morbidität • Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache Renale Morbidität • Neigung der eGFR, Akute Nierenschädigung ⇨ Beträchtlicher Zusatznutzen **KCCQ und EQ-VAS** Verschlechterung • KCCQ: 5 Punkte (MCID), 15 Punkte • EQ-VAS: 7 Punkte, 10 Punkte Verbesserung • KCCQ: 5 Punkte (MCID), 15 Punkte ⇨ Beträchtlicher Zusatznutzen **Gesamtraten UE** • Gesamtrate SUE • Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse **Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT** • SOC Herzerkrankungen (UE, **SUE**) o PT Herzinsuffizienz (UE, **SUE**) • SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE, **SUE**) o PT Diabetes mellitus (UE) o PT Hyperurikämie (UE) o PT Gicht (UE) o PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE) o PT Appetit vermindert (UE) o PT Hypomagnesiämie (UE) • SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE, **SUE**) o PT Schmerz in einer Extremität (UE) • SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, **SUE**) o PT Anämie (UE) o PT Eisenmangelanämie (UE)	• Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE) • Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE) • Einzelne PT aus unterschiedlichen SOC o PT Hauteinriss (UE)

Vorteile	Nachteile

• Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (**SUE**)
• Leberschaden (narrow SMQ) (UE)
• SOC Erkrankungen Atemwege, Brustraum und Mediastinum (**SUE**)
  o PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE)
• Einzelne PT aus unterschiedlichen SOC
  o PT Hypertensive Krise (UE)
  o PT Hypertensive Krise (SUE)
  o PT Basalzellkarzinom (UE, **SUE**)
⇨ Beträchtlicher Zusatznutzen	

Gesamtaussage: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
BIcMQ: BI-customised MedDRA query; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MCID: Minimal klinisch relevante Differenz; PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin (Jardiance®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion angewendet	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[22], Molenberghs 2010[23]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[24]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[25]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– 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.

[22] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[23] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[24] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[25] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3; 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004; 2022.
4. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland; 2020. Verfügbar unter: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. The New England journal of medicine 2006; 355(3):251–9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
6. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. European heart journal 2013; 34(19):1404–13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal 2021; 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. BARMER. BARMER Krankenhausreport 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.barmer.de/blob/351186/ff2b0b22a57702364f9e208ced270f86/data/barmer-krankenhausreport-2021---band-30-bifg.pdf, aufgerufen am 01.03.2022.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 20 July 2017. CPMP/EWP/235/95, Rev.2; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz; 2016.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 15. April 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_BAnz.pdf, aufgerufen am 25.05.2022.

14. Ferreira JP, Liu J, Claggett BL, Vardeny O, Pitt B, Pfeffer MA et al. Outpatient diuretic intensification as endpoint in heart failure with preserved ejection fraction trials: an analysis from TOPCAT. European journal of heart failure 2022; 24(2):378–84. doi: 10.1002/ejhf.2376.

15. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology 2012; 59(11):998–1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.

16. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? European journal of heart failure 2013; 15(6):604–13. doi: 10.1093/eurjhf/hft062.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet). Vom 15. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2703/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

19. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 1997; 30(4):1039–45. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00254-4.

20. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. Journal of the American College of Cardiology 1998; 32(1):197–204. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00221-6.

21. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. European heart journal 2008; 29(19):2367–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehn361.

22. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal 2021; 42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

23. Sander D, Conrad B. Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall. Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(30):A 2041-6.

24. Jacob L, Tanislav C, Kostev K. Long-term risk of stroke and its predictors in transient ischaemic attack patients in Germany. Eur J Neurol 2020; 27(4):723–8.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

27. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Diabetes & metabolism 1997; 23(3):213–8.

28. Guglin M, Lynch K, Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. Cardiology 2014; 129(2):84–92. doi: 10.1159/000363282.

29. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. Journal of cardiac failure 2007; 13(6):422–30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.

30. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. Open heart 2016; 3(1):e000324. doi: 10.1136/openhrt-2015-000324.

31. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. European journal of heart failure 2017; 19(12):1606–14. doi: 10.1002/ejhf.821.

32. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. European heart journal 2014; 35(7):416–8. doi: 10.1093/eurheartj/eht515.

33. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure 2019; 21(2):137–55. doi: 10.1002/ejhf.1369.

34. Greene SJ, Khan MS. Quadruple Medical Therapy for Heart Failure: Medications Working Together to Provide the Best Care. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77(11):1408–11. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.006.

35. Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist; 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf, aufgerufen am 11.03.2022.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf, aufgerufen am 11.03.2022.

38. Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S, Angermann CE. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualitat bei chronischer Herzinsuffizienz - Psychometrische Prufung der deutschen Version. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie 2005; 55(3-4):200–8. doi: 10.1055/s-2004-834597.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz. Vorbericht (vorläufige Bewertung); 2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_vorbericht_v1-0.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3 in Kraft getreten am 9. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

44. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report. 1245.110. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Date of report: 04 August 2021; 2021.

45. Najak D. Notfall Herzinsuffizienz. Heilberufe 2018; 70(4):40–3. doi: 10.1007/s00058-018-3391-0.

46. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. European journal of heart failure 2013; 15(10):1082–94. doi: 10.1093/eurjhf/hft095.

47. Biagi P, Gussoni G, Iori I, Nardi R, Mathieu G, Mazzone A et al. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" Study. Int J Cardiol 2011; 152(1):88–94. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.02.025.

48. Cowie, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T et al. Improving care for patients with acute heart failure. Before, during and after hospitalization 2014.

49. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. The American journal of cardiology 2015; 116(7):1088–92. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.018.

50. Huusko J, Tuominen S, Studer R, Corda S, Proudfoot C, Lassenius M et al. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. ESC heart failure 2020; 7(5):2406–17. doi: 10.1002/ehf2.12792.

51. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, Alter DA, Chong A, Parker JD et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. The American journal of medicine 2009; 122(2):162-169 e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.026.

52. Lahoz R, Fagan A, McSharry M, Proudfoot C, Corda S, Studer R. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. ESC heart failure 2020; 7(4):1688–99. doi: 10.1002/ehf2.12727.

53. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. European heart journal 2006; 27(22):2725–36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.

54. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. European journal of heart failure 2010; 12(3):239–48. doi: 10.1093/eurjhf/hfq002.

55. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2007; 116(13):1482–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

57. Chioncel O, Ambrosy AP, Filipescu D, Bubenek S, Vinereanu D, Petris A et al. Patterns of intensive care unit admissions in patients hospitalized for heart failure: insights from

the RO-AHFS registry. Journal of cardiovascular medicine 2015; 16(5):331–40. doi: 10.2459/JCM.0000000000000030.

58. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2019; 108(9):1025–33. doi: 10.1007/s00392-019-01430-0.

59. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2015; 104(8):688–96. doi: 10.1007/s00392-015-0841-4.

60. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2017; 106(11):913–22. doi: 10.1007/s00392-017-1137-7.

61. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Circulation. Heart failure 2012; 5(1):25–35. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969.

62. Angermann CE. Comorbidities in heart failure: a key issue. European Journal of Heart Failure Supplements 2009; 8(Supplement 1):i5-i10. doi: 10.1093/eurjhf/hfp009.

63. Zentgraf C. Zum Stand der Versorgungssituation der chronischen Herzinsuffizienz. Eine prospektive Analyse an 1054 konsekutiv rekrutierten Patienten am Interdisziplinären Herzinsuffizienzregister Würzburg. Dissertation zu Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Würzburg: Med. Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität; 2007. Verfügbar unter: https://d-nb.info/988100673/34, aufgerufen am 07.02.2022.

64. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107(23):2920–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.

65. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Physical therapy 2008; 88(11):1254–64. doi: 10.2522/ptj.20080020.

66. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction

in Mortality and morbidity (CHARM) programme. European heart journal 2008; 29(11):1377–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.

67. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes care 2022; 45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.

68. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. Diabetologie und Stoffwechsel 2021; 16(S 02):S110-S118. doi: 10.1055/a-1515-8638.

69. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure 2020; 22(4):584–603. doi: 10.1002/ejhf.1697.

70. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. European heart journal 2014; 35(7):455–69. doi: 10.1093/eurheartj/eht386.

71. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation 2006; 113(5):671–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.

72. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. Circulation. Cardiovascular quality and outcomes 2013; 6(3):333–42. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221.

73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2016; 18(8):891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). Vom 19. Dezember 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

75. Heerspink HJL, Tighiouart H, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37

randomized controlled trials. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2014; 64(6):860–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.08.018.

76. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2020; 75(1):84–104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.

77. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2019; 30(9):1746–55. doi: 10.1681/ASN.2019010008.

78. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2019; 30(9):1735–45. doi: 10.1681/ASN.2019010007.

79. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international 2020; 98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.

80. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev 2016; 37(2):85–98.

81. Food and Drug Administration. Multiple Endpoints in Clinical Trials. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE; 2017. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/102657/download, aufgerufen am 07.02.2022.

82. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. Heart (British Cardiac Society) 2002; 87(3):235–41. doi: 10.1136/heart.87.3.235.

83. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2000; 35(5):1245–55. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3.

84. Food and Drug Administration. Medical Device Development Tool (MDDT) Qualification Decision Summary for Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ); 2017. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/108301/download, aufgerufen am 07.02.2022.

85. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. American heart journal 2005; 150(4):707–15. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.

86. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology 2020; 76(20):2379–90. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.542.

87. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation 2007; 115(15):1975–81. doi: 10.1161/circulationaha.106.670901.

88. Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2008; 17(2):291–8. doi: 10.1007/s11136-007-9302-5.

89. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. American heart journal 2012; 163(1):88-94 e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.027.

90. Joseph SM, Novak E, Arnold SV, Jones PG, Khattak H, Platts AE et al. Comparable performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Circulation. Heart failure 2013; 6(6):1139–46. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000359.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubutril_Valsartan_D-207_TrG.pdf, aufgerufen am 28.03.2022.

92. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; 1995. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

93. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Protocol. 1245.110. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Version: 4.0. Date: 20 Nov 2019; 2019.

94. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.110. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of

once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Date of statistical analysis plan: 12 FEB 2021 REVISED; 2021.

95. Rogers JK, Yaroshinsky A, Pocock SJ, Stokar D, Pogoda J. Analysis of recurrent events with an associated informative dropout time: Application of the joint frailty model. Statistics in medicine 2016; 35(13):2195–205. doi: 10.1002/sim.6853.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3499/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid_D-511.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

97. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994. CPMP/ICH/379/95; 1994. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

98. World Health Organization. Body mass index - BMI; 2022. Verfügbar unter: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi, aufgerufen am 07.02.2022.

99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.110. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Date of statistical analysis plan: 21 FEB 2017; 2017.

100. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Trial Statistical Analysis Plan. 1245.110. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Date of statistical analysis plan: 23 Jan 2020 REVISED; 2020.

101. Clinicaltrials.gov. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved); 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03057951, aufgerufen am 07.02.2022.

102. EU Clinical Trials Register. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF); 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002278-11/DE, aufgerufen am 07.02.2022.

103. ICTRP WHO. EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure EMPEROR-Preserved; 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002278-11-BE, aufgerufen am 07.02.2022.

104. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. European journal of heart failure 2020; 22(12):2383–92. doi: 10.1002/ejhf.2064.

105. Butler J, Packer M, Filippatos G, Zannad F, Salsali A, Kimura K et al. Design and rationale of the EMPagliflozin outcomE tRial in patients withchrOnic heaRt failure (EMPEROR-Preserved). European journal of heart failure 2018; 20 Suppl 1:232. doi: 10.1002/ejhf.1197.

106. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. European journal of heart failure 2022. doi: 10.1002/ejhf.2420.

107. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2021; 144(16):1284–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

108. Huynh K. Empagliflozin improves clinical outcomes for HFpEF in EMPEROR-Preserved. Nat Rev Cardiol 2021; 18(11):737. doi: 10.1038/s41569-021-00627-z.

109. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

110. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2022; 145(3):184–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.

111. Wagdy K, Nagy S. EMPEROR-Preserved: SGLT2 inhibitors breakthrough in the management of heart failure with preserved ejection fraction. Glob Cardiol Sci Pract 2021; 2021(3):e202117. doi: 10.21542/gcsp.2021.17.

112. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. European journal of heart failure 2019; 21(10):1279–87. doi: 10.1002/ejhf.1596.

113. ICTRP WHO. Empagliflozin trial in patients with chronic heart failure; 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009734, aufgerufen am 07.02.2022.

114. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen und -untersuchungen zum Dossier; 2022.

115. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 18. März 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1) in Kraft getreten am 1. Oktober 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

116. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie. Version 2018; 2019. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

117. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie — Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC Pocket Guidelines. Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern. Version 2020; 2021. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/21_2021_pocket_leitlinie_vorhofflimmern_komprimiert.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

118. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

119. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Event Committee (CEC) Charter. Version 3.0. (Datum: 01. Februar 2021); 2021.

120. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060; 2022.

121. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. European heart journal 2019; 40(26):2155–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158.

122. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. European heart journal 2016; 37(21):1642–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510.

123. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology 2018; 72(19):2360–79. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[26]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[26] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
Datum der Suche	31.01.2022
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 OR 864070-44-0 [tiab]	2.017
2	"empagliflozin" [Supplementary Concept]	1.031
3	#1 OR #2	2.017
4	heart OR cardiac [tiab]	1.863.730
5	failure OR insufficiency [tiab]	1.093.263
6	"Heart Failure"[Mesh]	134.964
7	#4 AND #5	323.026
8	#6 OR #7	324.030
9	randomized controlled trial [pt]	558.592
10	controlled clinical trial [pt]	648.375
11	randomized [tiab]	597.014
12	placebo [tiab]	231.517
13	clinical trials as topic [mesh: noexp]	369.728
14	randomly [tiab]	375.730
15	trial [ti]	255.412
16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1.515.105
17	animals [mh] NOT humans [mh]	4.950.932
18	#16 NOT #17	1.400.667
19	#3 AND #8 AND #18	289

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	31.01.2022
Zeitsegment	1974 to 2022 Januar 28
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE AND EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 OR 864070-44-0).ti,ab.	3.178
2	exp empagliflozin/	5.358
3	OR/1-2	5.579
4	(heart or cardiac).ti,ab.	1.767.882
5	(failure or insufficiency).ti,ab.	1.216.156
6	and/4-5	402.545
7	exp heart failure/	562.459
8	or/6-7	677.397
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.013.946
10	3 and 8 and 9	825

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	31.01.2022
Zeitsegment	n. a.
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ gefunden

#	Suchbegriffe	Treffer
1	(jardiance or empagliflozin or BI10773 or "BI 10773" or "BI-10773" or "864070-44-0"):ti,ab	1.227
2	(heart or cardiac):ti,ab	145.983
3	(failure or insufficiency):ti,ab	89.387
4	#2 and #3	35.177
5	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	10.178
6	#4 or #5	36.149
7	#1 and #6	369

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	31.01.2022
Suchstrategie	**Advanced Search** **Study Results:** All Studies **Study Type:** All Studies
	Conditions: heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure **Intervention:** jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 or 864070-44-0
Treffer	34

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	31.01.2022
Suche 1 (Condition)	
Suchstrategie 1	Basic Search: heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure
Treffer Suchstrategie 1	8.816 Einträge for 7.618 Studien
Suche 2 (Intervention)	
Suchstrategie 2	Basic Search jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR BI 10773 OR BI-10773 or 864070-44-0
Treffer Suchstrategie 2	661 Einträge for 425 Studien
Abgleich der Suchen 1 und 2[a]	
Treffer nach Abgleich der Suchen 1 und 2[a]	47
[a] Da im Register ICTRP WHO verschachtelte/komplexe Suchstrategien Fehlermeldungen produzieren können, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (1) und (2) anhand der eindeutigen „Main ID“ durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (1) und (2) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(1) AND (2)“	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	31.01.2022
Suchstrategie	(jardiance OR empagliflozin OR BI10773 OR "BI 10773" OR BI-10773 or 864070-44-0) AND (heart failure OR heart insufficiency OR cardiac insufficiency OR cardiac failure)
Treffer	22

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
1	NCT. Antidiabetic Triple Therapy Effects on Surrogate Tests After Stroke. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419337. 2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	NCT. Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity? (ATRU-4). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485222. 2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	IRCT. Effect of Empagliflozin in heart failure preserved ejection fraction . https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190122042450N2. 2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
4	JPRN. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Cardiovascular High Risk Diabetes Mellitus: multi-Center Placebo-Controlled Double-Blind R4andomized Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024502. 2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	Mason et al. The effect of empagliflozin on myocardial extracellular matrix expansion in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA. 2019. Vol 140 (Supplement 1).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	NCT. Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998970. 2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	NCT. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With	A7, Publikationstyp trifft nicht zu[27]

[27] Die Studie NCT03753087 wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da die Patientenpopulation der Studie (N = 60) nur einen kleinen Teil (ca. 1%) bezogen auf die Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Preserved (N=5.988) ausmacht. Der Ausschluss der Studie NCT03753087 ist somit nach der bisherigen G-BA-Spruchpraxis für die vorliegende Nutzenbewertung ohne fazitrelevante Konsequenz (siehe den G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 6. Januar 2022).

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03753087. 2018.	
8	Ovchinnikov et al. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. Russian journal of cardiology. 2021. Vol 26 (1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu[27]
9	Shirakabe et al. Empagliflozin Administration Can Decrease the Dose of Loop Diuretics and Prevent the Exacerbation of Renal Tubular Injury in Patients With Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes. Circ Rep. 2020. Vol 2 (10). 565-575.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	NCT. Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04583813. 2020.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT. Empagliflozin and Cardiac Remodelling in People Without Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04461041. 2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Mason et al. Empagliflozin Reduces Myocardial Extracellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2021. Vol 14 (6). 1164-1173.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	EUCTR. Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005317-40-DK. 2021.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
14	EUCTR. EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empagliflozin). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002971-24-GB. 2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	NCT. The Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients With High Risk of Heart Failure. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05042973. 2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	NCT. Pharmacological Reduction of Right Ventricular Enlargement. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04345796. 2020.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
17	Santos-Gallego et al. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity?. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2019. Vol 33(1). 87-95.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Santosgallego et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Left Atrial Dilatation in Non-Diabetic Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the EMPATROPISM Trial. Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA. 2020. Vol 142 (SUPPL 3).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
01	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT04049045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049045. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure. NCT04157751 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157751. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms. NCT03448419 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448419. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms.. NCT03448406 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448406. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure. NCT03030222 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030222. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Impact of Empagliflozin on Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. NCT05139472 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05139472. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Analysing the Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure. NCT03128528 [Internet]. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128528. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
08	clinicaltrials.gov. A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin. NCT03332212 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332212. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). NCT03057977 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057977. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT03200860 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200860. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554200. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. NCT03198585 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198585. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Polydiuretic Therapy for HFpEF, a Randomised Controlled Trial. NCT05129722 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129722. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027960. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226457. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Dose Finding Study to Assess the Effect of LIK066 Compared to Placebo or Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. NCT03152552 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152552. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753087. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu[27]

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
18	clinicaltrials.gov. The Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients With High Risk of Heart Failure. NCT05042973 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05042973. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. The Cardiac Effects of Empagliflozin in Patients With High Risk of Heart Failure. NCT05084235 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05084235. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
20	clinicaltrials.gov. Empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients. NCT03271879 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271879. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects. NCT03485092 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485092. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. SGLT2i and KNO3 in HFpEF - The SAK HFpEF Trial. NCT05138575 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05138575. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction. NCT03087773 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087773. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. NCT04583813 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583813. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
25	clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitors, Ketones, and Cardiovascular Benefit Research Plan. NCT05057806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057806. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535960. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). NCT04509674 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509674. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
28	clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Hypertrophic Cardiomyopathy. NCT05182658 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05182658. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
29	clinicaltrials.gov. Polypill Strategy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. NCT04633005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633005. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. This Study Combines Data From 3 Other Studies Testing Empagliflozin in Patients With Diabetes or With Chronic Heart Failure. The Study Looks at the Numbers of Patients Who Had Lower Limb Amputations. NCT04937816 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04937816. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Cardiovascular Events. NCT03939624 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity? (ATRU-4).. NCT03485222 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485222. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	ICTRP WHO,. This Study Combines Data From 3 Other Studies Testing Empagliflozin in Patients With Diabetes or With Chronic Heart Failure. The Study Looks at the Numbers of Patients Who Had Lower Limb Amputations. NCT04937816 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04937816. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	ICTRP WHO,. Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): A randomized controlled trial. EUCTR2020-005317-40-DK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2020-005317-40-DK. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
36	ICTRP WHO,. Comparative study of effect of Remogliflozin and Empagliflozin on parameters of heart failure.. CTRI/2020/11/029176 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029176. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
37	ICTRP WHO,. Effects of empagliflozin on cardiac remodeling and myocardial sympathetic nervous system in diabetic patients affected by	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	chronic heart failure. EUCTR2019-002202-43-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2019-002202-43-IT. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
38	ICTRP WHO,. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). NCT04509674 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04509674. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	ICTRP WHO,. Empagliflozin and Atrial Fibrillation Treatment. NCT04583813 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04583813. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
40	ICTRP WHO,. Role of Empagliflozin in Patients with Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes Mellitus. JPRN-UMIN000040347 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040347. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	ICTRP WHO,. Incretin and Treatment With Inhibition of Sodium-glucose Cotransporter-2 Combination Insights Into Mechanisms Implicated in Congestive Heart Failure: "NATRIURETIC" Trial. NCT04535960 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04535960. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	ICTRP WHO,. A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure. NCT04157751 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04157751. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
43	ICTRP WHO,. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT04049045 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT04049045. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
44	ICTRP WHO,. GLYcemic Control with EMpagliflozin vs standard of care in patients with type 2 dIAbetes and Heart failure: effects on cardiac remodeling and neurohormonal activation. EUCTR2018-000832-82-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2018-000832-82-IT. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
45	ICTRP WHO,. ?Effect of Empagliflozin in ?heart failure preserved ejection fraction. IRCT20190122042450N2 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT20190122042450N2. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
46	ICTRP WHO,. Effect of empagliflozin for HFpEF with Type2 DM. JPRN-jRCTs071180091 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180091. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
47	ICTRP WHO,. Effects of empagliflozin on urine output and renal function in patients with acute heart failure. EUCTR2018-003692-35-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2018-003692-35-DE. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
48	ICTRP WHO,. Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus. NCT03753087 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03753087. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu[27]
49	ICTRP WHO,. EMPA Acute Heart Failure. NCT03554200 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03554200. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
50	ICTRP WHO,. The RECEDE-CHF Trial. EUCTR2016-003968-39-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-003968-39-GB. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	ICTRP WHO,. Studying effects of medication (empagliflozin) in diabetes (or at risk of diabetes) and heart failure. EUCTR2016-003719-37-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-003719-37-GB. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	ICTRP WHO,. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03492580. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	ICTRP WHO,. Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects. NCT03485092 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03485092. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	ICTRP WHO,. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms. NCT03448419 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03448419. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	ICTRP WHO,. This Study Tests Empagliflozin in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). The Study Looks at How Far Patients Can Walk in 6 Minutes and at Their Heart Failure Symptoms.. NCT03448406 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03448406. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
56	ICTRP WHO,. This study tests empagliflozin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The study looks at how far patients can walk in 6 minutes and at their heart failure symptoms. EUCTR2017-004072-59-PT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2017-004072-59-PT. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
57	ICTRP WHO,. Effect of Empagliflozin on Cardiac Output in Patients with Acute Heart Failure (EMPA Acute Heart Failure). EUCTR2017-002695-45-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2017-002695-45-DE. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
58	ICTRP WHO,. A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin. NCT03332212 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03332212. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
59	ICTRP WHO,. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure. CTRI/2017/08/009371 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009371 . Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	ICTRP WHO,. Empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients. NCT03271879 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03271879. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
61	ICTRP WHO,. SGLT2 Inhibition in Combination With Diuretics in Heart Failure. NCT03226457 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03226457. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	ICTRP WHO,. Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. NCT03200860 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03200860. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
63	ICTRP WHO,. A clinical study for cardioprotective effect of empagliflozin in T2DM patients with heart failure and exploring associated factors. JPRN-UMIN000027604 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027604. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
64	ICTRP WHO,. The effect of empagliflozin on diuresis and neurohumoral factors in the patients with decompensated heart failure and diabetes mellitus: pilot study. JPRN-UMIN000027431 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027431. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
65	ICTRP WHO,. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-NL [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-003084-19-NL. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
66	ICTRP WHO,. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: A randomized clinical trial (Empire HF). EUCTR2017-001341-27-DK [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2017-001341-27-DK. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
67	ICTRP WHO,. A study to assess the effect of 3 different doses of LIK066 in patients with type 2 diabetes and heart failure, compared to the effect of placebo or empagliflozin. EUCTR2016-003084-19-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-003084-19-AT. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
68	ICTRP WHO,. Analysing the Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure. NCT03128528 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03128528. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
69	ICTRP WHO,. Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction. NCT03087773 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03087773. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
70	ICTRP WHO,. SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Decompensated Heart Failure: SLIM-AHF Study. JPRN-UMIN000026315 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026315. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	ICTRP WHO,. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). NCT03057977 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03057977. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
72	ICTRP WHO,. Impact of Empagliflozin on heart in patients with myocardial infarction. EUCTR2016-004591-22-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-004591-22-AT. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	ICTRP WHO,. Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure. NCT03030222 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03030222. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
74	ICTRP WHO,. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. NCT03027960 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT03027960. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
75	ICTRP WHO,. Cardiac Magnetic Resonance (MR) changes with empagliflozin treatment in people with type 2 diabetes: a pilot study. ACTRN12616001535460 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12616001535460. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
76	ICTRP WHO,. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. DRKS00009894 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00009894. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
77	ICTRP WHO,. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. EUCTR2016-000214-30-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2016-000214-30-DE. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
78	ICTRP WHO,. SOdium-glucose CO-transporter inhibition in patients with Type 2 Diabetes and Ischemic Heart Failure. EUCTR2015-005715-32-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2015-005715-32-SE. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
79	EU Clinical Trials Register,. A randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic cardiac magnetic resonance study to investigate the effects of empagliflozin treatment on cardiac physiology and metabolism in patients w.... 2017-000376-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000376-28. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
80	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, 90-day superiority trial to evaluate the effect on clinical benefit, safety and tolerability of once daily oral EMPagliflozin 10 mg compared to placebo, ini.... 2019-002946-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002946-19. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
81	EU Clinical Trials Register,. Effect of Empagliflozin on Cardiac Output in Patients with Acute Heart Failure (EMPA Acute Heart Failure). 2017-002695-45 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002695-45. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
82	EU Clinical Trials Register,. StUdies of empaGliflozin and its cArdiovascular, Renal and metabolic effects in patients with Diabetes Mellitus (or prediabetes) and Heart Failure (SUGAR-DM-HF). 2016-003719-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003719-37. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
83	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in .... 2009-016178-33 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016178-33. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
84	EU Clinical Trials Register,. A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group dose-finding study to assess the effect of 3 doses of LIK066 compared to placebo or empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with .... 2016-003084-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003084-19. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
85	EU Clinical Trials Register,. A streamlined, multicentre, randomised, parallel group, double-blind placebo-controlled superiority trial to evaluate the effect of EMPAgliflozin on hospitalisation for heart failure and mortality .... 2019-001037-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001037-13. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	EU Clinical Trials Register,. Effects of empagliflozin on cardiac remodeling and myocardial sympathetic nervous system in diabetic patients affected by chronic heart failure. 2019-002202-43 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002202-43. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	EU Clinical Trials Register,. Empagliflozin and its effect on heart failure in type 2 diabetes. 2016-000214-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000214-30. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
88	EU Clinical Trials Register,. Effects of empagliflozin on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure. 2018-003692-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003692-35. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A2, Intervention nicht erfüllt
89	EU Clinical Trials Register,. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: A randomized clinical trial (Empire HF). 2017-001341-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001341-27. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
90	EU Clinical Trials Register,. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In pa.... 2017-004072-59 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004072-59. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
91	EU Clinical Trials Register,. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In pa.... 2017-004073-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004073-14. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
92	EU Clinical Trials Register,. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fracti.... 2016-002280-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002280-34. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
93	EU Clinical Trials Register,. Evaluating the Short-Term Renal and Systemic Effects of SGLT2 Inhibition in Non-Diabetic Patients at Risk of Accelerated GFR Decline Because of Glomerular Hyperfiltration: a sequential OFF-ON-OFF S.... 2019-004152-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004152-10. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A5, Studientypen nicht erfüllt
94	EU Clinical Trials Register,. A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. 2017-002971-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002971-24. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
95	EU Clinical Trials Register,. Impact of EMpagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction (EMMY-Trial) â€“ a phase III Study. 2016-004591-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004591-22. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	EU Clinical Trials Register,. Effect of Empagliflozin and Semaglutide on Cardio-Renal Target Organ Damage in patients with type 2 diabetes â€“ A randomized Trial. 2019-000781-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000781-38. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
97	EU Clinical Trials Register,. Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): A randomized controlled trial. 2020-005317-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005317-40. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
98	EU Clinical Trials Register,. Effects of SGLT-2 Inhibitor on Myocardial Perfusion, Function and Metabolism in Type 2 DM Patients at high cardiovascular risk: The SIMPle Randomized Clinical Trial. 2016-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschluss-grund (siehe Abschnitt 4.2.2)
	003743-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003743-10. Aufgerufen am: 31.01.2022.	
99	EU Clinical Trials Register,. Effect of Metformin and Empagliflozin in insulin resistant patients with heart failure with reduced ejection fraction. 2017-004149-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004149-26. Aufgerufen am: 31.01.2022.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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.

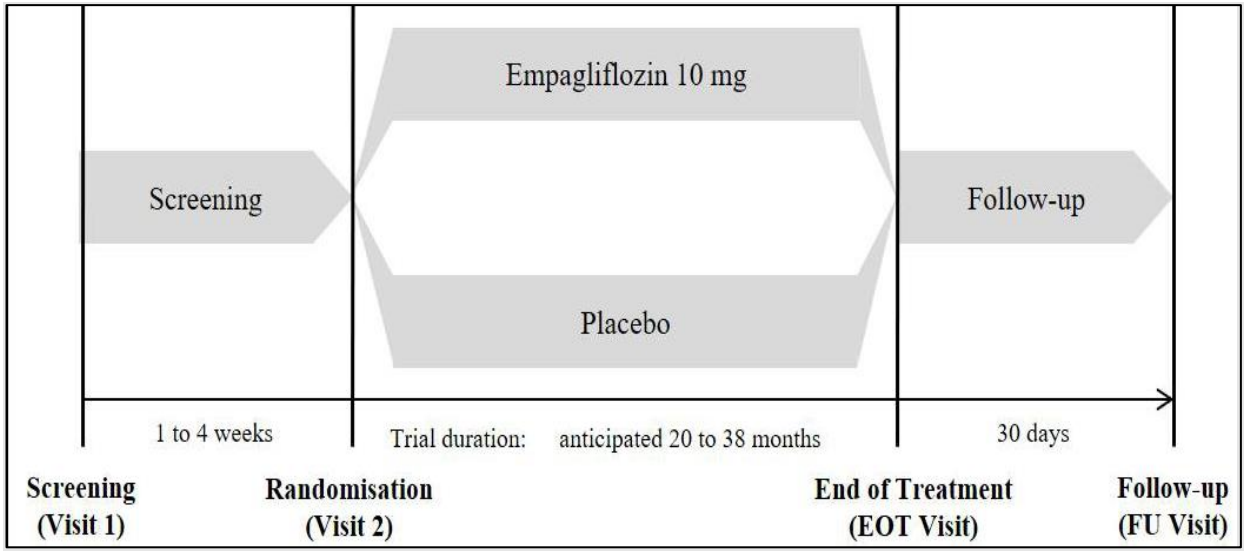
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-103 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 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMPEROR-Preserved

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Fragestellung** Das Ziel der ereignisgesteuerten Studie EMPEROR-Preserved war die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF >40%) unter stabiler Therapie Herzinsuffizienzbezogener Symptome. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum adjudizierten kardiovaskulären Tod oder zur ersten adjudizierten HHF (konfirmatorischer Endpunkt). Die beiden Haupt-sekundären Endpunkte waren adjudizierte HHF (erstmalig und wiederholt) und Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ Änderung zu Studienbeginn. Alle genannten Endpunkte waren Teil der hierarchischen Teststrategie (siehe Item 12a).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Studie EMPEROR-Preserved im Parallelgruppendesign verglich die Behandlung mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF (LVEF>40%) unter stabiler Therapie Herzinsuffizienzbezogener Symptome. Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme unterzeichnet haben und zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ca. ein bis vier Wochen später im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Empagliflozin und Placebo randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Design der Studie EMPEROR-Preserved:  Alle randomisierten Patienten wurden stratifiziert nach: • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) • LVEF (<50%, ≥50%) Die Studie war ereignisgesteuert und alle randomisierten Patienten blieben bis zum Erreichen der geplanten 841 adjudizierten Ereignisse des primären Endpunkts in der Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei globale Protokolländerungen sowie vier lokale Änderungen (in den Ländern Tschechische Republik, Japan [zwei Änderungen] und Vereinigtes Königreich). Die wesentlichen Änderungen der globalen Protokolländerungen sind nachfolgend zusammengefasst. Zu den detaillierten Änderungen der globalen und lokalen Änderungen sei auf Appendix 16.1.1.2 des Studienberichts verwiesen [93].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Globale Protokolländerung 1, 23.11.2017 (Genehmigung des IEC/IRB erforderlich) • Verlängerung der Screening-Phase um sieben Tage. Es wurde klargestellt, dass die Durchführung des Screenings über mehrere Tage durchgeführt werden kann. • Der explorative sekundäre Endpunkt „erstes Auftreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥40%“ wurde näher spezifiziert. • Durchführung eines EKG bei Screening und nicht bei der Visite zu Studienbeginn. • Für die Laboruntersuchungen beim Screening wurde ein Hämatologie-Panel hinzugefügt und die Harnanalyse gestrichen. • Ein nationales Koordinationskomitee wurde eingerichtet, um über die Studie zu beraten. Eine entsprechende Beschreibung wurde ins Protokoll aufgenommen. • Die Keton-Monitoring Strategie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) wurde ergänzt. • Der Leitfaden für Studienzentren hinsichtlich des Genehmigungsverfahrens für Patienten mit T1DM wurde ergänzt. Globale Protokolländerung 2, 19.07.2018 (Genehmigung des IEC/IRB nicht erforderlich) In dieser Protokolländerung kam es zu keinen wesentlichen Änderungen. Diese umfasst lediglich logistische und administrative Aspekte und erforderte nicht die Genehmigung des IEC/IRB (außer dies war aufgrund von lokalen Vorschriften gefordert). Globale Protokolländerung 3, 20.11.2019 (Genehmigung des IEC/IRB in einigen Ländern erforderlich) • Der Einsatz jeglicher SGLT-2/1-Inhibitoren war innerhalb des 30-Tage-Zeitraums zwischen der Visite zum Ende der Studienbehandlung und der Follow-Up-Visite bei Studienende, erlaubt. • Änderungen geplanter Analysen, um diese mit den Änderungen durch den TSAP konsistent zu halten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Hauptdiagnose für die Teilnahme an der Studie Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (>40%) durchgeführt. Einschlusskriterien 1. Alter≥18 Jahre bei Screening. Nur für Japan: Alter≥20 Jahre bei Screening. 2. Männliche oder weibliche Patienten. Frauen im gebärfähigen Alter mussten bereit und in der Lage sein, hochwirksame Verhütungsmethoden nach ICH M3 (R2) [R09-1400] anzuwenden, die bei konsequenter und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		korrekter Anwendung zu einer niedrigen Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr führen. Eine Liste von Verhütungsmethoden, die diese Kriterien erfüllen, war in der Patienteninformation enthalten. 3. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mindestens 3 Monate vor Visite 1 diagnostiziert wurde, und sich derzeit in der NYHA-Klasse II-IV befinden. 4. Chronische HFpEF definiert als LVEF>40% gemäß lokaler Messung (ohne vorherige Messung einer LVEF≤40% und unter stabilen Bedingungen [nach Einschätzung des Prüfarztes] mittels Echokardiographie, Radionuklid-Ventrikulographie, invasiver Angiographie, MRI oder CT). Ein älterer Wert einer LVEF konnte verwendet werden, wenn er innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite und mehr als 90 Tage nach jeglichem Myokardinfarkt (wie in Ausschlusskriterium 1 definiert) gemessen wurde, oder die LVEF konnte gemessen werden, nachdem die Einverständniserklärung zur Studie eingeholt wurde. Die LVEF musste vor der Randomisierung in einem offiziellen Bericht dokumentiert werden. 5. Erhöhte NT-proBNP bei Visite 1, analysiert im Zentrallabor: >300 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (AF), oder >900 pg/ml für Patienten mit AF 6. Patienten mussten mindestens einen der folgenden Nachweise für eine Herzinsuffizienz haben: a) Strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie) dokumentiert mittels EKG zu Visite 1 oder innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1 b) Dokumentierte HHF innerhalb von zwölf Monaten vor Visite 1 (der Hauptgrund für die HHF musste dabei HF sein; eine Dokumentation hinsichtlich HHF musste angegeben werden). 7. Orale Diuretika sollten mindestens eine Woche vor Visite 2 (Randomisierung) auf einer stabilen Dosis sein, sofern diese dem Patienten gemäß lokalen Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes verschrieben wurden 8. BMI<45 kg/m² zu Visite 1 9. Unterzeichnete und schriftlich datierte Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice sowie der lokalen Gesetzgebung vor Zulassung zur Studienteilnahme. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Myokardinfarkt (Anstieg der Herzenzyme in Kombination mit Symptomen einer Ischämie oder neu entwickelten ischämischen EKG-Veränderungen), Koronararterien-Bypass-Transplantation oder andere größere kardiovaskuläre Eingriffe, Schlaganfall oder TIA innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1. 2. Empfänger einer Herztransplantation oder auf der Transplantationsliste für ein Herz. 3. ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1. 4. Implantierte CRT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Kardiomyopathie aufgrund von Infiltrationserkrankungen (z. B. Amyloidose), Akkumulationserkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Fabry), Muskeldystrophien, Kardiomyopathie mit reversiblen Ursachen (z. B. Stresskardiomyopathie), hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder bekannte Pericarditis constrictiva. 6. Jede schwere (obstruktive oder regurgitierende) Herzklappenerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes während der Studie voraussichtlich zu einer Operation führen wird. 7. Akute dekompensierte Herzinsuffizienz (Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz), welche die intravenöse (i. v.) Gabe von Diuretika, inotroper Substanzen oder Vasodilatatoren oder LVAD innerhalb einer Woche von der Entlassung bis zur Visite 1 (Screening) und während der Screening-Phase bis zur Visite 2 erfordert. 8. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit einer Ruheherzfrequenz >110 Schläge/min dokumentiert mittels EKG bei Visite 1. Im ursprünglichen Protokoll war die Dokumentation mittels EKG zu Visite 2 geplant und wurde mit der Globalen Protokolländerung 1 auf Visite 1 geändert. 9. Systolischer Blutdruck (SBP) ≥180 mmHg bei Visite 2. Bei einem SBP >150 mmHg und <180 mmHg bei Visite 2 sollte der Patient mindestens drei blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten. 10. Symptomatische Hypotonie und/oder SBP <100 mmHg bei Visite 1 oder Visite 2. 11. Chronische Lungenerkrankung, die eine Sauerstoffversorgung zu Hause, eine orale Steroidtherapie oder eine Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation innerhalb von 12 Monaten erfordert, oder eine nach Ansicht des Prüfarztes signifikante chronische Lungenerkrankung, oder eine primäre pulmonale arterielle Hypertonie. 12. Hinweis auf eine Lebererkrankung, definiert durch Serumwerte von entweder ALT (SGPT), AST (SGOT) oder alkalischer Phosphatase über 3 x Obergrenze des Normalwerts (ULN) wie bei Visite 1 bestimmt. 13. Beeinträchtigte Nierenfunktion, definiert als eGFR <20 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) oder dialysepflichtig, wie bei Visite 1 bestimmt. 14. Hämoglobin (HgB) <9 g/dl bei Visite 1. 15. Ketoazidose in der Anamnese. 16. Größere Operation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), die innerhalb von 90 Tagen vor Visite 1 durchgeführt wurde, oder geplante größere freiwillige Operationen (z. B. Hüftgelenkersatz) innerhalb von 90 Tagen nach Visite 1. 17. Magen-Darm-Operationen oder gastrointestinale Störungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten. 18. Jede dokumentierte aktive oder vermutete Malignität oder Malignität innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening in der Anamnese, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder Prostatakrebs mit geringem Risiko (Patienten mit Vorbehandlung mit PSA <10 ng/ml und Gleason-Score gemäß Biopsie von ≤6 und klinischem Stadium T1c oder T2a).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		19. Vorliegen jeglicher anderen Krankheit als Herzinsuffizienz mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr nach Ansicht des Prüfarztes. 20. Patienten, die nicht erlaubte Arzneimittel oder ein Arzneimittel, von dem angenommen wird, dass es die sichere Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigen könnte, weiter eingenommen haben oder weiter einnehmen wollten. 21. Gegenwärtige oder frühere Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1 und 2-Inhibitors innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Phase bis Visite 2. Das Absetzen eines SGLT-2-Inhibitors oder eines kombinierten SGLT-1 und 2-Inhibitors zum Zwecke der Studienrekrutierung war nicht zulässig. 22. Gegenwärtig an einer anderen Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie beteiligt oder weniger als 30 Tage seit dem Abschluss anderer Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie(n) oder seit dem Erhalt anderer Prüfbehandlung(en). Patienten, die an einer reinen Beobachtungsstudie teilnahmen, wurden nicht ausgeschlossen. 23. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Empagliflozin oder andere SGLT-2-Inhibitoren. 24. Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder jeglicher Zustand, der den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes zu einem unzuverlässigen Studienteilnehmer machte oder den Abschluss der Studie unwahrscheinlich erscheinen lässt. 25. Frauen, die schwanger waren, stillen oder planten während der Studie schwanger zu werden. 26. Jeder andere klinische Zustand, der die Sicherheit des Patienten während der Teilnahme an dieser Studie gefährdet oder den Patienten möglicherweise daran gehindert hätte, sich an das Studienprotokoll zu halten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale Studie mit 622 Zentren in den folgenden 23 Ländern: Europa: Polen, Niederlande, Ungarn, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Belgien, Rumänien Lateinamerika: Brasilien, Argentinien, Mexiko, Kolumbien Nordamerika: USA, Kanada Asien: Japan, China, Korea, Singapur Andere: Indien, Australien, Südafrika Der Sponsor Boehringer Ingelheim erhielt von folgenden Organisationen Unterstützung bei der Durchführung der Studie: • IQVIA: regulatorische Einreichungen, Projektmanagement, klinisches und medizinisches Monitoring, Management des trial master file und Management der Adjudizierung des CEC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PAREXEL: IRT, Übermittlung unverblindeter Daten für unerwünschte Ereignisse und der Interimsanalyse an das Data Monitoring Committee (DMC) • Q2: Zentrallabor zur Ermittlung der Laborwerte für unerwünschte Ereignisse und Sammlung von PK- und Biomarkerproben • ALMAC: Verpackung, Etikettierung und Ausgabe der Studienmedikation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosierung und Verabreichung** Mit Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten Empagliflozin (10 mg, Filmtablette) oder Placebo (Filmtablette) einmal täglich zur oralen Einnahme. Um bei der Gabe ein 24-Stundenintervall zu gewährleisten, sollte die Studienmedikation jeden Morgen circa zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Bei einer Dosisverzögerung von mehr als 12 Stunden sollte diese Dosis ausgesetzt und mit der nächsten planmäßigen Dosis fortgefahren werden. An Tagen vor geplanten Untersuchungen sollte die letzte Dosis 22-26 Stunden vor der Untersuchung eingenommen werden. Es sollten keine Doppeldosierungen eingenommen werden. Die Patienten waren angehalten, an Morgen vor einem Klinikbesuch keine Medikation einzunehmen, da sie diese vor Ort erhielten. Die Dispensierung der Studienmedikation erfolgte im Doppelblind- und Single-Dummy Verfahren. **Begleittherapie** Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten im eCRF dokumentiert werden. Der Einsatz von Arzneimittel zur Behandlung der HF lag im Ermessen des Prüfarztes und musste im Einklang mit lokalen/internationalen Leitlinien stehen. Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell nach klinischer Indikation vom regulären Diabetologen des Patienten angepasst werden. *Einschränkungen* Die Einnahme jeglicher SGLT-2-Inhibitoren oder SGLT-1 und -2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation war nicht zulässig. Ausgenommen hiervon war der 30-Tage-Zeitraum zwischen der Visite zum EOT und der Follow-Up-Visite bei Studienende. Falls es während der Durchführung der Studie zur Gabe nicht erlaubter Arzneimittel gekommen war, konnte die Studienmedikation temporär, oder falls notwendig, dauerhaft unterbrochen werden. Falls der Patient während dieser Phase eine zusätzliche Therapie benötigte, konnte diese nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Der Patient konnte die Behandlung mit der Studienmedikation fortsetzen.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Zielkriterien** *Kombinierter primärer Endpunkt* • Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten HHF oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod (konfirmatorischer Endpunkt) *Haupt-sekundäre Endpunkte* Die folgenden Haupt-sekundären Endpunkte waren Teil der konfirmatorischen Test-Strategie: • Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt) • Neigung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ Änderung zu Studienbeginn *Weitere sekundäre Endpunkte* Die folgenden sekundären Endpunkte waren explorativ und nicht Teil der konfirmatorischen Test-Strategie: • Zeit bis zum Eintreten von o Kombinierter renaler Endpunkt, definiert als ▪ chronische Dialyse (definiert als Dialyse an zwei oder mehr Tagen pro Woche über mindestens 90 Tage) ▪ Nierentransplantation ▪ anhaltende Reduktion der $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ um ≥40%, bestimmt durch zwei konsekutive Messungen nach Studienbeginn (durch das Zentrallabor) mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen ▪ anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) o Adjudizierte HHF (erstmalig) o Adjudizierter kardiovaskulärer Tod o Gesamtmortalität o Diabetes mellitus, definiert als HbA_{1c} ≥6,5% oder wie vom Prüfarzt diagnostiziert, bei Patienten mit Prädiabetes (definiert als Patienten ohne Diabetes in der Anamnese und ohne HbA_{1c} ≥6,5% vor Beginn der Studienbehandlung und HbA_{1c} zwischen ≥5,7% und <6,5%, vor Beginn der Studienbehandlung) • Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn • Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache (erstmalig und wiederholt)

		Weitere Endpunkte Die folgenden weiteren Endpunkte waren explorativ und im Studienprotokoll definiert: • Zeit zwischen erster und zweiter adjudizierter HHF • Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache • Auftreten von adjudizierter HHF innerhalb von 30 Tagen nach erstmaliger adjudizierter HHF • Auftreten von adjudizierter HHF und kardiovaskulärem Tod. Dieser Endpunkt diente der Begründung der klinischen Hierarchie des kombinierten Endpunkts, d. h. kardiovaskulärem Tod wurde eine größere Bedeutung als HHF zugeschrieben • Zeit bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern • Zeit bis zum adjudizierten Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zum adjudizierten Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Zeit bis zur adjudizierten TIA • Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamtmortalität und Hospitalisierung jeglicher Ursache • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudiziertem nicht-tödlichem Schlaganfall • Zeit bis zum Eintreten eines MACE-3-Ereignisses, definiert als o adjudizierter kardiovaskulärer Tod o adjudizierter nicht-tödlicher Myokardinfarkt o adjudizierter nicht-tödlicher Schlaganfall • Zeit bis zur Progression einer Makroalbuminurie (definiert als Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin [UACR] >300 mg/g), bei Patienten mit UACR ≤300 mg/g zu Studienbeginn • Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normo- oder Mikroalbuminurie (UACR ≤300 mg/g) bei Patienten mit Makroalbuminurie zu Studienbeginn • Zeit bis zum Neuauftreten anhaltender Normoalbuminurie (UACR <30 mg/g) bei Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie zu Studienbeginn • Änderung der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ 30 Tage nach Behandlungsstop im Vergleich zu Studienbeginn • Zeit bis zum ersten Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder Gesamtmortalität
		• Zeit bis zum Eintreten einer anhaltenden Reduktion der eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ ≥40% oder anhaltenden eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <15 ml/min/1,73 m² (bzw. <10 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit einer eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ <30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudizierter HHF
		• Änderung des KCCQ (Overall Summary Score, Total Symptom Score), gemäß patientenpräferierter Endpunkte und Einzelscores der Subdomänen zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
		• Änderung der NYHA-Klassifikation zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
		• Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der EQ-VAS im Vergleich zu Studienbeginn
		• Gesundheitsökonomische Analyse mittels Health Care Resource Utilisation (HCRU)
		• Änderung des NT-proBNP zu Studienbeginn
		• Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Studienbeginn
		• Änderung der Albuminurie im Verlauf ab Studienbeginn nach UACR Kategorie (<30 mg/g, ≥30 mg/g bis ≤300 mg/g, >300 mg/g) zu Studienbeginn
		• Häufigkeit von akuten Nierenversagen (gemäß narrow SMQ)
		• Zeit bis zur ersten akuten Nierenschädigung (gemäß PT)
		• Änderung der folgenden Werte im Verlauf ab Studienbeginn
		  ○ Körpergewicht
		  ○ systolischer Blutdruck
		  ○ diastolischer Blutdruck
		  ○ Herzfrequenz
		  ○ HbA_{1c} (Gesamtpopulation und Subgruppen [Normal, Prädiabetes und Diabetes])
		Folgende weitere Endpunkte waren im Statistischen Analyseplan definiert:
		• Zeit bis zum nicht-kardiovaskulären Tod (d. h. Todesfälle, welche nicht der Definition des adjudizierten kardiovaskulären Todes entsprachen)
		• Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Studienbeginn bis zur letzten Erhebung während der Behandlung und der Nachbeobachtung (Gesamtpopulation und nach Diabetesstatus)
		• Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache nach Bewertung des Prüfarztes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern, definiert als Zeit bis zum ersten berichteten Vorhofflimmern im EKG oder UE nach PT „Vorhofflimmern“
		Unerwünschte Ereignisse
		• UE
		• SUE
		• UE, die zum Therapieabbruch führten
		• AESI
		  ○ Lebererkrankung
		  ○ Abnahme der Nierenfunktion
		  ○ Ketoazidose
		  ○ Ereignisse, die zur Amputation unterer Extremitäten führen
		• Spezifische UE
		  ○ Hypoglykämien
		  ○ Genitalinfektionen
		  ○ Harnwegsinfektionen inkl. Pyelonephritis und Sepsis
		  ○ Knochenbrüche
		  ○ Symptomatische Hypotonie
		  ○ Folgende spezifische UE waren im SAP spezifiziert
		  ▪ Volumenmangel
		  ▪ Malignitäten des Harntraktes
		<u>Clinical Event Committee:</u>
		Ein verblindetes externes CEC war für die Adjudizierung nach präspezifizierten Kriterien für die vom Prüfarzt berichteten Ereignisse und Laborabweichungen verantwortlich. Das CEC bestand aus 17 Mitgliedern, inkl. eines stimmberechtigten Vorsitzenden. Es gab vier Unterausschüsse jeweils inkl. eines stimmberechtigten Unter-Vorsitzenden:
		• CEC Cardiology (CECC) (8 Kardiologen): Adjudizierung nichttödlicher Ereignisse mit Verdacht auf Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt, und alle tödlichen Ereignisse.
		• CEC Neurology (CECN) (4 Neurologen): Adjudizierung von Ereignissen mit Verdacht auf Schlaganfall (tödlich und nichttödlich, sowie TIA).
		• CEC Endocrinology (CECE) (2 Endokrinologen): Adjudizierung berichteter Ketoazidosen.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• CEC Hepatology/Gastroenterology (CECH) (3 Gastroenterologen oder Hepatologen): Adjudizierung hepatologischer Ereignisse.</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td>Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden und sind diesem zu entnehmen.</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Für die Ermittlung der Fallzahlen wurde eine jährliche Ereignisrate von 10% für den primären Endpunkt im Placebo-Arm angenommen. Unter der Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von α=0,05, sollte die Studie eine Power von 90% erreichen. Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG-OUTCOME Studie wurde als konservativer Schätzer ein wahres HR von 0,8 angenommen. Basierend auf diesen Annahmen waren mindestens 841 bestätigte Ereignisse des primären Endpunkts nötig. Mit einem Rekrutierungszeitraum von 18 Monaten und einer Follow-Up Phase von 20 Monaten, mussten mindestens 4.126 Patienten randomisiert und behandelt werden, um die notwendige Anzahl von Ereignissen zu beobachten. Die Gesamtzahl der randomisierten Patienten konnte anhand der im Laufe der Zeit aufgetretenen Ereignisse auf insgesamt 6.000 angepasst und von 4.126 auf 5.750 entsprechend erhöht werden. Die Anzahl der erforderlichen primären Ergebnisereignisse wurde durch diese Überlegung nicht beeinflusst. Die Berechnung der Fallzahlen, ohne Berücksichtigung von Interimsanalysen, ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.
<table>
<tr><th>Jährliche Ereignisrate für HHF+kardiovaskulärer Tod (Placebo-Arm)</th><th>HR</th><th>Anzahl an Ereignissen für 90% Power für HHF+kardiovaskulärer Tod</th><th>Anzahl Patienten bei 18 Monate Rekrutierung und 20 Monate Follow-Up</th></tr>
<tr><td>10%</td><td>0,70</td><td>331</td><td>1.710</td></tr>
<tr><td>10%</td><td>0,75</td><td>509</td><td>2.562</td></tr>
<tr><td>10%</td><td>0,80</td><td>841</td><td>4.126</td></tr>
<tr><td>10%</td><td>0,85</td><td>1.601</td><td>7.656</td></tr>
<tr><td>10%</td><td>0,90</td><td>3.814</td><td>17.814</td></tr>
</table>
Zu beachten ist, dass die Follow-Up-Phase nicht festgelegt war und die Studie bis zum Erreichen der erforderlichen Anzahl an bestätigten Ereignissen fortgeführt werden sollte. Es wurde eine jährliche Abbruchrate von unter 1% angenommen,</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		welche demnach nicht für die Bestimmung der Fallzahlen berücksichtigt wurde. Die Power wurde aufgrund der Interimsanalyse nur geringfügig auf 89,98% reduziert. Für weitere Details zur Interimsanalyse sei auf Item 7b verwiesen. Die Ereignisrate und der Fortschritt bei der Rekrutierung wurden vor einer jeden möglichen zwischenzeitlichen Entblindung zunächst verblindet bestimmt. Sofern die verblindeten Daten eine langsamere Ereignisrate des primären Endpunkts über das Jahr hinweg vermuten ließen als zunächst angenommen, konnte die Zahl der randomisierten Patienten auf maximal 6.000 erhöht werden. In diesem Fall konnte die Rekrutierungsphase verlängert und um bis zu 6 Monate fortgeführt werden, bevor die erforderliche Anzahl an Ereignissen erreicht worden ist. Die Anzahl an bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts war davon nicht betroffen und blieb unverändert bei 841. Basierend auf den oben genannten Annahmen und unter Berücksichtigung, dass der Haupt-sekundäre Endpunkt (HHF [erstmalig und wiederholt]) nur getestet wird, sofern der primäre Endpunkt erfolgreich war, lag die Wahrscheinlichkeit zum Erreichen einer Signifikanz für den Endpunkt HHF bei mindestens 70%. Während der Studie wurde die Anzahl randomisierter Patienten, basierend auf der eigentlichen Ereignisrate des primären Endpunkts, auf 5.750 angepasst.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wurde nach ca. 500 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts (ca. 60% der geplanten Ereignisse für die finale Analyse) durchgeführt. Hierfür wurde die Hwang, Shih und De Cani α-spending-Funktion verwendet. Mittels dieser Funktion wurde ein Signifikanzniveau α=0,001 für den Zeitpunkt von ca. 60% der geplanten Ereignisse bestimmt. Das geplante Signifikanzniveau α für die finale Analyse war demnach 0,0248 (einseitig), bzw. zweiseitig α=0,0496. Es wurde präspezifiziert, dass die Studie bei überwältigender Wirksamkeit, sofern der p-Wert für den primären Endpunkt und für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod unterhalb der Schwelle (bestimmt durch die α-spending-Funktion [0,001, einseitig]) lag, gestoppt wird. Für diesen Fall wurde im Studienbericht eine hierarchische Teststrategie präspezifiziert. Andernfalls wurde die Studie fortgesetzt. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, basierend auf 494 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts wie geplant fortgesetzt. Für die finale Analyse betrug das Signifikanzniveau α=0,0497 (zweiseitig).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach erfolgreicher Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) und Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung, erfolgte die Randomisierung mittels IRT gemäß Randomisierungsplan.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeordnet. Die Zuteilung erfolgte verblindet und mit Hilfe einer computergenerierten Sequenz (Blockrandomisierung). Der Randomisierungscode wurde mit Hilfe eines validierten Systems generiert und durch einen Studien-unabhängigen Statistiker verifiziert. Bei Randomisierung erfolgte eine Stratifikation nach: • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetes in der Anamnese (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) • LVEF (<50%, ≥50%)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Dank dieses Verfahrens war die Verblindung aller relevanten Beteiligten hinsichtlich der Zuteilung in die beiden Studienarme gesichert.
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 erfolgte durch die Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Deutschland. Der Randomisierungscode wurde mit Hilfe eines validierten Systems generiert und durch einen Studien-unabhängigen Statistiker verifiziert. Die Verteilung der Studienmedikation erfolgte durch die Fa. ALMAC. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	

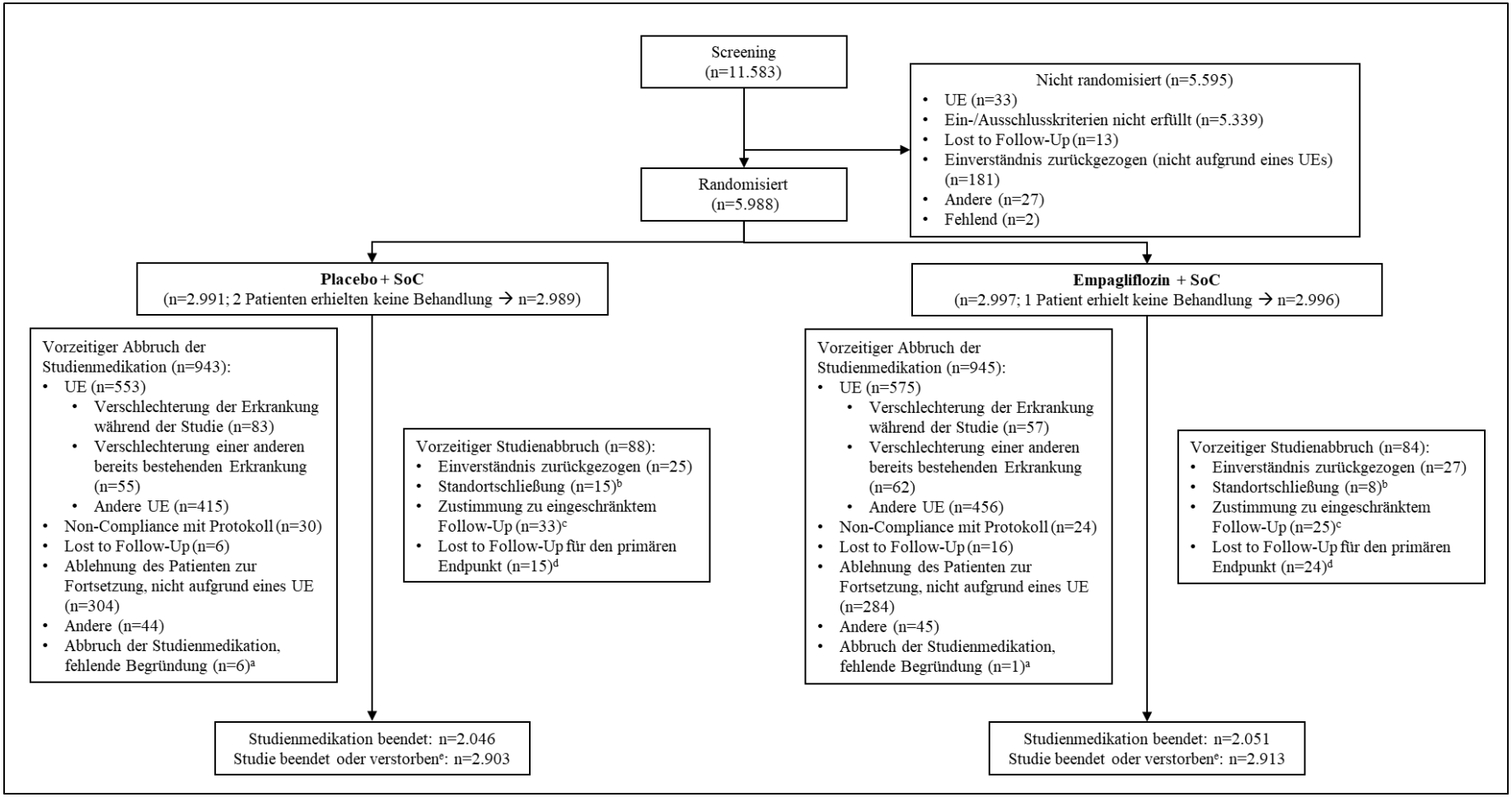
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfärzte und jeder der bei der Durchführung oder Analyse der Studie beteiligt war oder in einem anderen Verhältnis mit dieser doppelblinden Studie stand, blieb im Hinblick auf die Zuteilung der Behandlung bis zum Datenbankschluss verblindet. Das DMC erhielt von einem Studien-unabhängigen Partner (PAREXEL) die unverblindeten Daten, um Ihren Aufgaben gemäß der DMC-Charta gerecht zu werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Tablette war optisch identisch zu Empagliflozin.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Auswertung der Wirksamkeit wurde ein hierarchisches Testverfahren für den primären und die Haupt-sekundären Endpunkte angewendet. Aufgrund des durch die Interimsanalyse verwendeten Signifikanzniveaus α_interim wurde die finale Analyse mit einem Signifikanzniveau von α_final=0,0497 (zweiseitig) durchgeführt. **Analyse des primären Endpunkts:** *Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod oder adjudizierter HHF (konfirmatorischer Endpunkt)* Die primäre Analyse war eine Cox-Regression mit folgenden Faktoren: • Behandlung • Geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) • Diabetesstatus zu Studienbeginn (Diabetes, Prädiabetes, kein Diabetes) • Alter (kontinuierlich) • Geschlecht • LVEF (kontinuierlich) • eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ zu Studienbeginn (kontinuierlich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die bei der Randomisierung angewendeten Stratifikationsfaktoren sind unter Item 8b aufgeführt. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Patienten ohne Ereignis eines jeweiligen Endpunkts, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem die Patienten ereignisfrei waren oder zum Zeitpunkt des Abschlusses der geplanten Behandlung, je nachdem was früher eintrat. **Analyse der sekundären Endpunkte:** *Haupt-sekundärer Endpunkt (1): Auftreten adjudizierter HHF (erstmalig und wiederholt)* Die Primäranalyse für wiederholte HHF wurde, unter Berücksichtigung derselben Einflussgrößen wie für den primären Endpunkt, mittels Joint-Frailty-Model berechnet, welche die Abhängigkeit zwischen wiederholter HHF und kardiovaskulärem Tod berücksichtigt. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip. Die Anzahl der HHF-Ereignisse pro Patient wurde deskriptiv aufgeführt. Zusätzlich wurde ein negatives Binomialmodell für wiederholte HHF berücksichtigt. Die mittlere kumulative Inzidenz wurde für adjudizierte wiederholte HHF dargestellt. *Haupt-sekundärer Endpunkt (2): Neigung der eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn* Die Primäranalyse war ein Random-Coefficient-Modell, welches einen zufälligen Intercept und eine zufällige Steigung bei jedem Patienten ermöglicht. Hierzu wurden neben den gleichen Faktoren wie für den primären Endpunkt folgende weitere Faktoren verwendet: • Zeit • Interaktion zwischen Zeit und Behandlung („treatment-by-time interaction“) • Interaktion zwischen Zeit und eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn („eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ zu Studienbeginn-by-time interaction”) Es wurden nur Daten von behandelten Patienten, die während der Behandlung erhoben wurden (d. h. Messungen bis zu einem Tag nach der letzten Einnahme der Studienmedikation), berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau α=0,001 getestet. Die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren explorativ und wurden im Allgemeinen wie folgt analysiert: • Time-to-Event Endpunkte → analog Primäranalyse des primären Endpunkts • Endpunkte mit wiederholten Ereignissen → analog Primäranalyse des ersten Haupt-sekundären Endpunkts • Kontinuierliche Endpunkte → MMRM-Analyse • Kategoriale Endpunkte → deskriptiv

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt sowie für die beiden Haupt-sekundären Endpunkte wurden neben Sensitivitätsanalysen auch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt: • Diabetesstatus zu Studienbeginn: Diabetes vs. kein Diabetes • Alter (Jahre): <70 Jahre vs. ≥70 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: Weiß vs. Schwarz/Afro-Amerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere einschließlich gemischt • BMI zu Studienbeginn (kg/m²): <30 vs. ≥30 • eGFR-Wert (CKD-EPI) zu Studienbeginn (ml/min/1,73 m²): ≥60 vs. <60 • Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg): <Median vs. ≥Median • Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese gemäß Dokumentation des Prüfarztes oder EKG zu Studienbeginn: ja vs. nein • LVEF zu Studienbeginn: <50% vs. 50 bis 60% vs. ≥60% • HHF in der Anamnese (in den letzten 12 Monaten): nein vs. ja • NYHA-Stadium zu Studienbeginn: II vs. III/IV • NT-proBNP zu Studienbeginn: <Median vs. ≥Median, unterteilt nach Vorhofflimmern oder –flattern in der Anamnese • Harnsäurewerte zu Studienbeginn: Terzile berechnet getrennt für Männer und Frauen • Therapie mit ACE-Hemmern/ARB/ARNI zu Studienbeginn: nein vs. ja • Therapie mit MRA zu Studienbeginn: nein vs. ja Zusätzlich wurden folgende Subgruppen präspezifiziert: • Geographische Region (Asien, Europa, Lateinamerika, Nordamerika, Andere) • Ethnie (Hispanisch/Latino, nicht Hispanisch/Latino) • Spezifisches Land (USA, nicht USA) • eGFR [ml/min/1,73 m²] zu Studienbeginn (≥90, 60 bis <90, 45 bis <60, 30 bis <45, <30)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Empagliflozin</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>2.997</td><td>2.991</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>2.996</td><td>2.989</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>2.997</td><td>2.991</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Siehe CONSORT-Flussdiagram weiter unten.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Die Studie wurde vom 27.03.2017 bis zum 26.04.2021 durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde gemäß Protokoll beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Umfasst 7 Patienten von geschlossenen Standorten.

b: Umfasst Patienten des Standortes 1156007 sowie Patienten geschlossener Standorte, welche die Studie nicht beendet haben oder gestorben sind und ihr Einverständnis nicht zurückgezogen haben.

c: Patienten, die ihr Einverständnis nicht zurückgezogen haben, nicht von einem geschlossenen Standort waren und alle studienbezogenen Maßnahmen abgebrochen haben, aber der Erfassung ihres Vitalstatus zum Behandlungsabbruch zugestimmt haben.
d: Andere Patienten mit unvollständigem Follow-Up bezüglich des primären Endpunkts.
e: Alle Patienten mit Ereignis für den primären Endpunkt (HHF oder kardiovaskulärer Tod) oder Follow-Up für den primären Endpunkt bis zum Studienende/Tod.

Abbildung 27: Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie EMPEROR-Preserved

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 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMPEROR-Preserved

Studie: EMPEROR-Preserved

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente [44, 93, 94]	A
Registereinträge [101–103]	B
Publikationen[a] [101, 103–113]	C
a: enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A-C

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT.
A-C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. A-C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. A-C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die Todesursachen von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Intensivierung der Diuretika-Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Gesamthospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: MACE-3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Transitorische ischämische Attacke

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Zudem wurden die zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen, externen Endpunktkomitee adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Vorhofflimmern

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Entwicklung eines Diabetes mellitus

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Kombinierter renaler Endpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Akute Nierenschädigung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: Neigung der eGFR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Neigung der eGFR“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

	Für den Endpunkt „Neigung der eGFR“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
	A-C

Endpunkt: KCCQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Endpunkt: EQ-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

	Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte die Auswertung auf Basis des Treated Set, definiert als alle Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und angaben, mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen zu haben. Das Treated Set wich lediglich um drei Studienteilnehmer, die keine Behandlung erhielten, von allen randomisierten Studienteilnehmern ab. Damit ist die Abweichung (<1% der randomisierten Population) als nicht ergebnisrelevant einzuschätzen. Die Auswertung erfolgte in der durch Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und erfüllte daher das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. A-C

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: